HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT VERSION CONSULTATION PUBLIQUE

Efficacité et efficience des hypolipémiants
Une analyse centrée sur les statines

Novembre 2009

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en mois année.
© Haute Autorité de santé – 2009

Sommaire

Introduction **7**

Éléments contextuels **8**

1 Préambule : définitions utilisées dans le rapport **8**
1.1 Facteurs de risques 8
1.2 Niveaux de risque cardiovasculaire 8
1.3 Définition des dylipidémies sur la base de l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) .. 9
1.4 Prévention primaire, secondaire, CV 9
1.5 AVC, AIT, infarctus cérébral 9
1.6 Effet classe 9
1.7 mmol/L ou g/L ? 9

2 Prévalence des dyslipidémies en France **9**

3 Prise en charge des dyslipidémies en France **10**
3.1 Des recommandations… 10
3.2 ….à la pratique 15

4 Marché des hypolipémiants et place dans les dépenses de l'assurance maladie **16**
4.1 Spécialités disponibles en France 16
4.2 Le marché, côté industriels 16
4.3 Place dans les dépenses d'assurance maladie 16
4.4 Les actions de l'assurance maladie pour une maitrise médicalisée des dépenses 17

5 Des perspectives d'évolution des prescriptions à la hausse? **17**

Cadre de l'évaluation **20**

1 Demande initiale **20**

2 Objectifs du travail **20**

3 Ce que ce travail n'est pas **20**

4 Champ du rapport **20**
4.1 Pourquoi traiter principalement des statines ? 20
4.2 Quelle articulation avec les AMM et avis de la commission de la transparence ? 21
4.3 Thématiques non traitées 22

5 Organisation du rapport **22**

Méthode de travail **24**

1 Recherche documentaire **24**
1.1 Sources d'informations 24
1.2 Stratégie et résultats de la recherche 24

2 Critères de sélection de la littérature **27**
2.1 Sélection des recommandations 27
2.2 Sélection des études cliniques pour la mise à jour des données depuis 2005 27
2.3 Sélection des études économiques 28

3 Analyse des bases de données 28

4 Méta-analyse de l'efficacité des statines en termes de morbi-mortalité 29

5 Groupes d'experts et consultation publique 29

Pratiques françaises de prescription de traitements médicamenteux hypolipémiants : une analyse de bases de données 30

1 Bases exploitées et justification 30
1.1 Quelles données ? 30
1.2 Trois bases, pourquoi ? 30

2 Etude transversale des prescriptions d'hypolipémiants : les données EPPM (Etude Permanente de la Prescription Médicale) 32
2.1 Les prescriptions de fibrates 32
2.2 Les prescriptions de statines 32

3 Etude de la prise en charge des patients traités par statines en 2007 à partir des données Thalès-Cegedim 35
3.1 Méthodologie et limites 36
3.2 Profil des patients 37
3.3 Synthèse concernant les patients en prévention primaire sans FDR CV ni maladie d'origine athéromateuse (Population T1) 39
3.4 Synthèse concernant les patients en prévention primaire associant des FDR CV mais sans maladie d'origine athéromateuse (Population T2) 40
3.5 Synthèse concernant les patients en prévention secondaire 41

4 L'EGB du Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie : analyse des dispensations sur 3 ans (2006-2008) 41
4.1 Objectif de l'étude 41
4.2 Origine, structure et limites des données de l'EGB 41
4.3 Définition des populations 43
4.4 Méthodes et définitions 44
4.5 Synthèse des résultats et discussion 45
4.6 Conclusion 48

5 Mise en perspective des résultats des trois bases de données 49
5.1 Description des populations 49
5.2 Type de molécules 49
5.3 Respect des recommandations 50
5.4 Suivi biologique 50
5.5 Conclusion 50

Hypolipémiants, mortalité toutes causes et prévention CV 51

1 Recommandations internationales : mise à jour depuis 2005 51
1.1 Prévention cardiovasculaire globale 51
1.2 Prévention primaire 52
1.3 Prévention secondaire 53
1.4 Synthèse et discussion 56

2 Efficacité des traitements hypolipémiants 57
2.1 Données cliniques sur les traitements hypolipémiants : mise à jour depuis 2005 57
2.2 Efficacité des statines sur la réduction de la mortalité toutes causes et des événements CV : apports des MA 64

3 Données de tolérance des statines 77
3.1 Données de tolérance rapportées dans les méta-analyses sur efficacité des statines 77
3.2 Synthèse des MA publiées sur la tolérance des statines 78
3.3 Données de pharmacovigilance de l'Afssaps, 2009 81
3.4 Conclusion sur la tolérance des statines 82

4 Efficience des statines selon le profil des patients : une revue de la littérature 84
4.1 Littérature identifiée 84
4.2 Efficience des statines en prévention primaire 85
4.3 Efficience des statines en prévention secondaire 89
4.4 Discussion et conclusion sur la revue de la littérature 92
4.5 Avis des agences européennes d'évaluation sur l'efficience des statines 92

Traitement de l'hypercholestérolémie : statines et réduction du LDL-c 97

1 Pourquoi s'intéresser à la baisse du LDL-c ? 97

2 Recommandations internationales publiées depuis 2005 sur la prise en charge des anomalies lipidiques 97
2.1 Place des statines 97
2.2 Place des autres traitement médicamenteux 97

3 Efficacité biologique en termes de baisse du LDL-c 98
3.1 Une revue non exhaustive de la littérature 98
3.2 Essai STELLAR 98
3.3 Méta-analyse de Law 99

4 Efficience des statines en termes de baisse du LDL-c 100
4.1 Un ratio coût/efficacité biologique : pourquoi ? 100
4.2 Les apports de la littérature internationale sur l'efficience en termes de baisse du LDL-c 101
4.3 Simulation de ratios coût/efficacité biologique dans le contexte de soins français à partir des données publiées. 104
4.4 Une question à étudier : à partir de quel niveau de risque est-il efficient de traiter en France? 112

Conclusion générale 116

Synthèse du rapport 119

Annexe 1. Abréviations les plus courantes 128

Annexe 2. Modèles SCORE et FRAMINGHAM pour le calcul de risque CV 129

Annexe 3. Tableau de concordance entre les g/l et les mmol/l 131

Annexe 4. Détail des recommandations françaises publiées depuis 2005 132

Annexe 5. Mise à jour des données cliniques sur les autres hypolipémiants publiées depuis 2005 136

Annexe 6. Liste des sites internet consultés lors de la recherche documentaire 138

Annexe 7. Grille de sélection des études économiques 140

Annexe 8. Représentativité des bases EPPM et Thalès 141

Annexe 9 Description des données EPPM sur les statines 143

Annexe 10. Descriptif des données Thalès 152

Annexe 11. Codifications utilisées dans l'analyse EGB 162

Annexe 12. Résultats EGB 163

Annexe 13. Réductions de LDL-c (en %) attendues en fonction de la valeur initiale de LDL-c 172

Annexe 14. Méta-analyse des statines : mortalité et événements cardiovasculaires 174

Références bibliographiques 211

Participants 216

Introduction

En 2005, avec près de 150 000 décès, les pathologies cardio-vasculaires (CV) représentaient 29% de l'ensemble des décès en France, soit la deuxième cause de mortalité dans la population générale après le cancer. Un décès sur quatre chez l'homme était dû à une maladie de l'appareil circulatoire. Chez les femmes, ces pathologies étaient responsables de 31% de la mortalité soit la première cause de décès. Parmi les pathologies CV, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est la première cause de handicaps en France.
Pour beaucoup, les pathologies CV sont dues à l'athérosclérose, phénomène d'obstruction des artères provenant d'une accumulation dans la paroi artérielle des lipides contenus dans le LDL cholestérol (LDL-c) et qui aboutit progressivement à l'apparition de symptômes cliniques. Le processus athéroscléreux peut toucher tous les territoires de l'organisme en occasionnant : une artériopathie oblitérante au niveau des membres inférieurs (AOMI), un accident vasculaire cérébral (AVC), et une coronaropathie ischémique (de l'angor à l'infarctus) au niveau cardiaque. L'athérosclérose est initiée et entretenue par la présence de facteurs de risques (FDR) CV associés parmi lesquels l'hypercholestérolémie.

Afin de prévenir les décès CV et les handicaps, le dépistage et la prise en charge des facteurs de risque ont été accentués depuis le début des années 80. Les modalités de prise en charge de l'hypercholestérolémie incluent les règles hygiéno-diététiques (RHD) et des traitements médicamenteux hypolipémiants : statines, fibrates, ézétimibe, acide nicotinique, omega 3 et résines échangeuses d'ions.

La consommation de médicaments hypolipémiants et notamment de statines est devenue une préoccupation de l'assurance maladie à partir du moment où elles ont constitué la première classe de médicaments en montants remboursés et que les analyses de pratiques de prescription ont révélé un écart avec la pratique recommandée, éloignant la population traitée de la population cible initialement identifiée dans les recommandations. En parallèle, les prévisions démographiques et épidémiologiques laissent envisager une progression de la demande de soins dans le domaine cardiovasculaire qui pourrait se traduire, entre autres, par un accroissement de la prescription d'hypolipémiants.

Dans un environnement aux ressources limitées, le maintien de l'équilibre entre augmentation du niveau de protection de la population et coût pour la collectivité est un enjeu majeur. Dans ce contexte, ce rapport vise à éclairer la décision publique et professionnelle sur les dimensions d'efficacité et d'efficience des stratégies thérapeutiques hypolipémiantes selon les objectifs du traitement et les populations concernées.

Éléments contextuels

1 Préambule : définitions utilisées dans le rapport

Les dyslipidémies comprennent : l'hypercholestérolémie mixte (association d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie), l'hypercholestérolémie isolée (ou pure), l'hypertriglycéridémie isolée, et la cholestérolémie des HDL. Ce travail est centré sur les hypercholestérolémies.

1.1 Facteurs de risques

En 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) distinguait les facteurs de risques à prendre en compte pour calculer le risque CV des patients des facteurs de risque associés à une dyslipidémie {Afssaps 2005 11}. Le présent rapport est fondé sur ces définitions.

- FDR CV à prendre en compte pour calculer le niveau de risque des patients :
- l'âge (50 ans et plus chez l'homme, 60 ans et plus chez la femme),
- les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce (IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré[1] de sexe masculin ; IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin) ;
- un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans,
- une HTA permanente traitée ou non,
- un diabète de type 2 traité ou non,
- un HDL-c inférieur ou égal à 0,4 g/L (1 mmol/L) quel que soit le sexe.

- FDR associés à la dyslipidémie : l'âge, le sexe masculin, l'hérédité CV, le tabagisme y compris celui arrêté depuis moins de 3 ans, l'hypertension artérielle permanente, le diabète de type 2 traité, l'obésité et la sédentarité. D'autres FDR associés à la dyslipidémie en cours d'évaluation étaient également identifiés par l'Afssaps : l'uricémie, l'hyperhomocystéinémie, les paramètres inflammatoires (type proteine reactive C), la lipoprotéine.

Dans ce rapport, sauf mention contraire, la notion de « FDR » regroupera les FDR CV à prendre en compte pour calculer le niveau de risque des patients.

1.2 Niveaux de risque cardiovasculaire

Selon les recommandations de la HAS et de l'Afssaps, les niveaux de risque CV peuvent être définis ainsi :

- Risque faible: aucun facteur de risque[2] hormis la dyslipidémie ;
- Risque intermédiaire: au moins un facteur de risque en plus de la dyslipidémie ;
- Haut risque : antécédent de maladie coronaire ou vasculaire avérée ou de risques équivalents. Trois catégories de patients sont concernées par cette définition :
- Les patients ayant des antécédents de maladie coronaire (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté) et/ou de maladie vasculaire avérées (AVC, AIT, AOMI)
- Patients diabétiques de type 2 sans antécédent vasculaire mais avec un haut risque CV défini par une atteinte rénale[3] ou au moins deux facteurs de risque : âge (50 ans pour les hommes, 60 pour les femmes) ; antécédents familiaux de risque coronaire précoce, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans, HTA traitée ou non, HDL-c< 0,4 g/l (1 mmol/l) quel que soit l'âge, microalbuminurie (>30 mg/24h).

[1] Les parents au 1er degré comprennent : les parents, les frères et sœurs et les enfants du patient.
[2] Cf paragraphe 1.1 la liste des FDR à prendre en compte pour calculer le risque CV
[3] Définie par une protéinurie > 300 mg/24h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault <60 ml/min

- Patients ayant un risque >20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir des équations de risque, cf annexe 2).

1.3 Définition des dylipidémies sur la base de l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

Chez le patient sans FDR associé:

- le bilan lipidique est considéré comme normal si : LDL-c<1,6 g/l (4,1 mmol/l), les triglycérides (TG) <1,50 g/l (1,7 mmol/l) et HDL-c >0,4 g/l (1 mmol/l)
- si TG≥ 4g/l (4,6 mmol/l), quel que soit le niveau de cholestérol total, on est en présence d'une hypertriglycéridémie (plus rarement d'une hyperlipidémie mixte)
- lorsque le LDL-c> 1,6 g/l (4,1 mmol/l), on se trouve en présence d'une hypercholestérolémie.

Chez le patient avec FDR associé le seuil d'intervention thérapeutique est fonction du risque CV initial du patient.

1.4 Prévention primaire, secondaire, CV

La prévention primaire concerne tous les patients sans maladie CV d'origine athéromateuse avérée et qui présentent au moins un facteur de risque CV (voir 1.1).
La prévention secondaire concerne les patients avec maladies coronaires et/ou athéromateuses avérées notamment : l'angor stable, instable, l'IDM, l'AVC et l'AOMI à partir du stade II.
Dans ce rapport, le terme de « *prévention CV* » désigne la prévention de la mortalité CV et de la morbidité CV (occurrence des événements CV pour la prévention primaire ou récidive d'événements CV pour la prévention secondaire).

1.5 AVC, AIT, infarctus cérébral

Les terminologies utilisées dans la littérature pour désigner les événements vasculaires cérébraux sont variables et ne recouvrent pas toutes les mêmes réalités. Dans ce rapport, les vocables suivants ont été retenus :

- L'infarctus cérébral et l'AIT désignent les accidents ischémiques cérébraux .
- La notion d'AVC comprend : l'infarctus cérébral, l'AIT et l'hémorragie cérébrale.

1.6 Effet classe

La définition retenue pour l'effet classe dans ce travail est la suivante : pour des molécules à mécanisme d'action identique, on parle d'effet classe lorsqu'il n'est pas possible de les différencier sur leur efficacité.

1.7 mmol/L ou g/L ?

Suivant leur année de publication, les études cliniques et les recommandations expriment les paramètres lipidiques en mmol/L ou en g/L. L'unité standard a en effet été modifiée au niveau international et le g/L a été remplacé par les mmol/L ces dernières années.
Le rapport présente les unités telles qu'elles sont rapportées dans les articles analysés (parfois les deux unités sont proposées), sans tentative d'harmonisation, excepté dans les encadrés de synthèse où les deux unités seront présentées. Un tableau de concordance g/L / mmol/L est proposé en annexe 3.

2 Prévalence des dyslipidémies en France

Une étude épidémiologique transversale a évalué la prévalence des dyslipidémies en France et l'a comparée aux données obtenues par une précédente étude épidémiologique menée 10 ans auparavant {Ferrières, 2009 2474 /id}. Il s'agit de l'étude Mona Lisa dont les inclusions ont eu lieu de 2006 à 2007 {Amouyel, 2008 2230 /id} et qui portait sur une population d'hommes et de femmes âgés de 35 à 74 ans. Les sujets ont été tirés au sort sur les listes électorales, avec une stratification sur le sexe, l'âge et la taille des communes. Au total, 4800 sujets âgés de 35 à 74 ans

ont été inclus dans l'étude à Strasbourg, Toulouse et Lille dont 3600 personnes âgées de 35 à 64 ans (classe d'âge retenue pour la première étude). Le recueil des données a été réalisé dans un centre de santé, à l'hôpital ou au domicile du sujet grâce à un questionnaire et à la réalisation de mesures standardisées : poids, taille, tour de taille, tour de hanches, mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, prélèvement biologique à jeun afin de doser le cholestérol total, le HDL-c, le LDL-c, les triglycérides (TG).

- L'hypercholestérolémie a été définie par un LDL-c> 4,1 mmol/L (1,6 g/L), l'hypertriglycéridémie par des TG>2,3 mmol/L (2 g/L) et une faible HDLémie par un HDL-c< 1,05 mmol/L (0,4 g/L) chez les hommes et < 1,3 mmol/L (0,5 g/L) chez les femmes.
- La prévalence de l'hypercholestérolémie a été mesurée à partir des patients ayant un LDL-c supérieur à 4,1 mmol/L, ou un cholestérol total (CT) supérieur à 6,45 mmol/L (2,5 g/L) en cas de TG supérieurs à 4,56 mmol/L (4 g/L), ou des patients traités par hypolipémiant (dans ce cas, les auteurs ont fait l'hypothèse que le traitement médicamenteux hypolipémiant était prescrit à bon escient c'est à dire à des patients hypercholestérolémiques).

En 2006-2007, la prévalence de l'hypercholestérolémie était de 36,9% [IC 95% : 35,3 – 38,4] des adultes âgés de 35 à 64 ans {Ferrières, 2009 2474 /id} : 27,5% de la population présentait une hypercholestérolémie pure, 3,1% une hypercholestérolémie mixte, 4,1% une hypercholestérolémie associée à une faible cholestérolémie des HDL et 1,8% de la population présentait les trois anomalies lipidiques. L'hypertriglycéridémie pure concernait 2,4% de la population des 35-64 ans.
La moitié de la population étudiée (51,5%) ne présentait aucune forme de dyslipidémie et 12,5% des personnes incluses étaient sous traitement hypolipémiant. Chez ces derniers, la moyenne du LDL-c était de 3,35 mmol/L (erreur standard : +/- 0,05) (1,3 g/L +/- 0,02), celle des TG de 1,71 mmol/L (erreur standard : +/-0,05) (1,5 g/L +/- 0,04) et celle du CT de 5,47 mmol/L (erreur standard : +/-0,05) (2,12 g/L +/- 0,02). Ces chiffres dans la population non traitée étaient respectivement de 3,64 mmol/L +/-0,02, 1,33 mmol/L +/- 0,02 et 5,7 mmol/L +/-0,02.
La comparaison aux données obtenues 10 ans auparavant a révélé {Ferrières, 2009 2474 /id} :

- une tendance à la baisse de la prévalence de l'hypercholestérolémie : en 1996-1997, elle était de 41,7% des 35-64 ans (différence statistiquement significative, p = 0,001) ;
- une légère augmentation de la proportion de patients traités, 12,5 % vs 10,4% en 1996-1997, (p = 0,004) associée à une évolution des traitements médicamenteux : en 1996-97, 33,7% des patients traités l'étaient avec des statines contre 71,8% en 2006-2007. A l'inverse, en 1996-97, 54,1% des traitements étaient des fibrates contre 16,8% en 2006-2007.
- une réduction significative (p = 0,001) des valeurs de LDL-c pour les deux sexes : -5,7% sur les 10 ans (-6,3% chez les hommes et -5,1% les femmes), ainsi que des valeurs du CT ;
- une augmentation significative des valeurs de TG pour les deux sexes (+ 7,8% sur l'ensemble de la période pour les deux sexes, +7,2% pour les hommes, + 8,7% pour les femmes, p = 0,001). Pour les deux sexes, les valeurs de TG étaient de 1,31 mmol/l (+/- 0,02) en 1996-1997 et 1,38 mmol/l (+/- 0,02) en 2006-2007.

3 Prise en charge des dyslipidémies en France

3.1 Des recommandations…

3.1.1 Prise en charge du patient dyslipidémique

En Mars 2005, l'Afssaps a publié des recommandations relatives à la prise en charge du patient dyslipidémique {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005 11 /id}. Ce travail constitue le point de départ de l'évaluation de la HAS et servira de référence tout au long de ce rapport. Ses principales conclusions sont synthétisées ci-dessous et illustrées dans le schéma repris du document Afssaps :

► **Dépistage de la dyslipidémie et évaluation du risque cardiovasculaire**

- le dépistage repose sur l'exploration des anomalies lipidiques (EAL) qui détermine les concentrations de CT, TG, HDL-c et LDL-c.
- en l'absence d'outil de mesure du risque CV validé en France, une simple addition des facteurs de risque présents chez le patient reste adaptée à la pratique quotidienne (accord professionnel). Elle permet de définir trois niveaux de risque : faible, intermédiaire, haut (accord professionnel) *Voir 1.2*.

► **Objectifs thérapeutiques et schéma général de prise en charge**

- L'abaissement des concentrations sériques de LDL-c est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention CV par le traitement hypolipémiant (Grade A). Cinq niveaux de LDL-c définis par accord professionnel sont ciblés par cette intervention (voir schéma page suivante).
- Tout patient ayant un LDL-c >1,6 g/l (4,1 mmol/l) ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque CV doit bénéficier d'une prise en charge diététique. Cette dernière doit être associée à la correction des autres facteurs de risques CV.
- En prévention primaire à risque CV faible : le traitement diététique doit être proposé en monothérapie pendant au moins 3 mois et sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint. Si l'objectif n'est pas atteint au delà des 3 mois, un traitement médicamenteux doit être instauré.
- Pour le patient à haut risque CV : le traitement médicamenteux doit être instauré le plus tôt possible (Grade B) associé à la prise en charge diététique et la correction des autres facteurs de risque.

► **Traitements médicamenteux recommandés dans le cas de l'hypercholestérolémie**

- Il est recommandé de prescrire les traitements ayant démontré leur efficacité sur des événements cliniques plutôt que sur des événements biologiques.
- Dans l'hypercholestérolémie pure ou mixte, les statines, hormis la rosuvastatine sont le traitement de première intention (Grade A). La rosuvastatine doit être prescrite en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante des autres statines[4]. Les autres traitements médicamenteux (résines, ézétimibe, fibrates, acide nicotinique) sont recommandés en seconde intention ou dans les circonstances suivantes : intolérance aux statines, association d'un LDL-c<1g/l (2,6 mmol/l), de triglycérides élevés et d'un HDL-c bas.

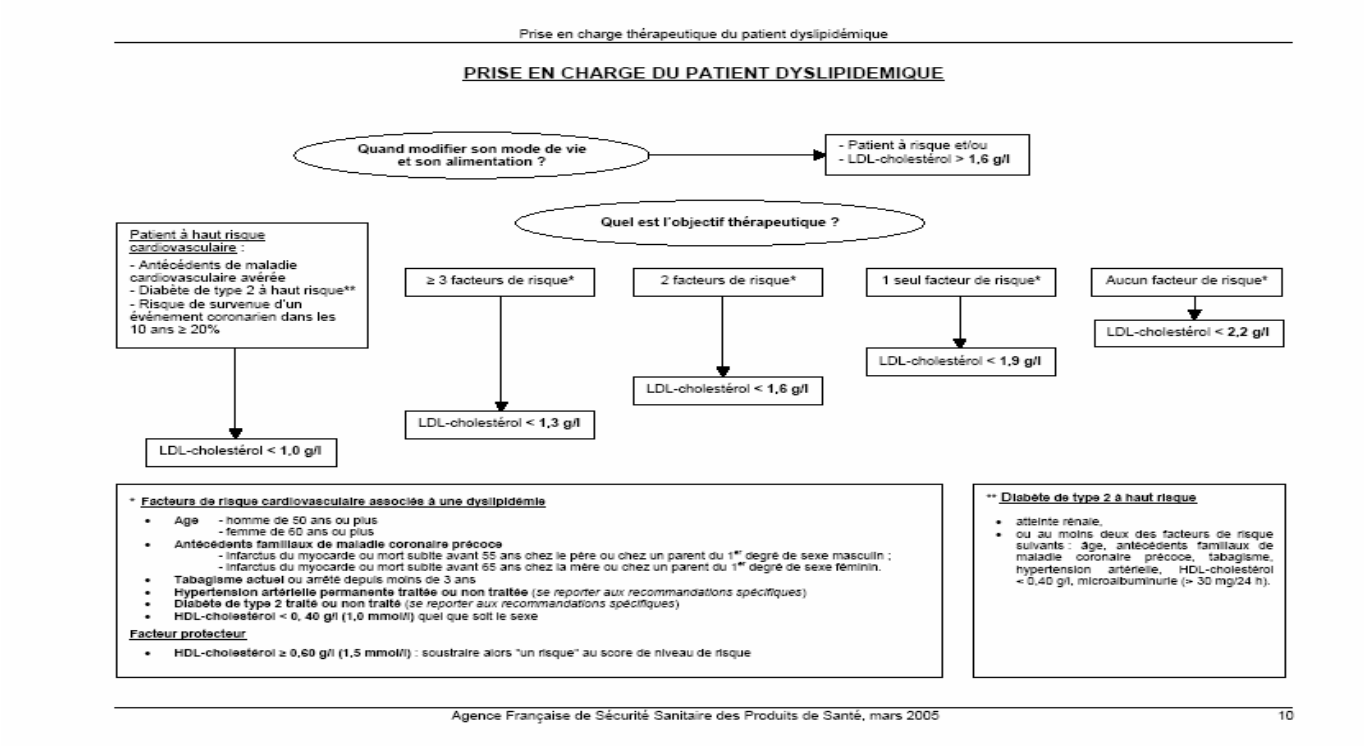
► **Stratégies thérapeutiques à appliquer avec prudence**

- L'Afssaps a insisté sur le fait que le traitement médicamenteux débutait traditionnellement par les posologies les plus faibles à augmenter le cas échéant selon l'efficacité et la tolérance du patient.
- En 2005, il n'existait pas d'évaluation suffisante de l'intérêt d'utiliser des forts dosages d'emblée, y compris chez les patients à haut risque CV dont l'objectif de LDL-c à atteindre est <1g/l (2,6 mmol/l). D'après l'Afssaps, ces stratégies dites « intensives » ne devaient pas être systématiques et devaient être discutées au cas par cas avec le patient, dans le respect d'un équilibre tolérance/ observance/ efficacité.
- Ces recommandations s'appliquent également pour les combinaisons de thérapeutiques (bithérapies). Néanmoins, les associations d'hypolipémiants pouvaient se justifier chez les patients à haut risque CV en deuxième intention. Pour abaisser le LDL-c, les associations statine/ezetimibe et statine/résine étaient alors recommandées.
- L'Afssaps met en garde sur la dangerosité de certaines associations telles que statine + fibrate (y compris gemfibrozil), fibrate + AVK, colestyramine + autre médicament et sur l'association de plusieurs hypolipémiants appartenant à la même classe.

[4] En 2009, la rosuvastatine ne dispose toujours pas d'AMM dans la prévention des évènements CV. Un récent avis de la commission de la transparence sur la rosuvastatine datant d'avril 2009, a précisé que : « en l'état actuel des connaissances, pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines ayant démontré un bénéfice clinique ». La notion de 2e intention n'y est plus mentionnée explicitement.

► **Surveillance du traitement médicamenteux**

- Le contrôle des transaminases est impératif au moins une fois dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement.
- Si le dosage initial des CPK avant l'instauration du traitement n'est pas justifié scientifiquement (excepté dans certaines situations à risques), tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit conduire à ce dosage. Cette surveillance est valable pour les fibrates, les statines et ézétimibe seul ou en association avec des statines.



3.1.2 Mise à jour des recommandations depuis 2005 en prévention primaire et secondaire

Depuis 2005, quatre recommandations HAS et/ou Afssaps ayant traité la question de la place des médicaments hypolipémiants dans la prise en charge des FDR cardiovasculaires ont été identifiées par la recherche documentaire. Il s'agit :

- de la recommandation HAS 2005 sur la prise en charge de l'hypertension artérielle {Haute Autorité de Santé, 2005 7 /id;Hirsch, 2006 41 /id}
- de la recommandation conjointe Afssaps/HAS de 2006, sur le traitement médicamenteux du diabète de type II {Haute Autorité de Santé, 2006 9 /id;Haute Autorité de Santé, 2006 10 /id}
- de la recommandation HAS 2006, sur la prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation) {Haute Autorité de Santé, 2006 3 /id;Haute Autorité de Santé, 2006 4 /id}
- de la recommandation HAS 2008 sur la prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire (AIT) {Haute Autorité de Santé, 2008 2575 /id}

Leurs principales conclusions sont synthétisées dans le tableau suivant et sont détaillées en Annexe 4.

Tableau 1 : Bonnes pratiques recommandées en France en prévention primaire – mise à jour des recommandations depuis 2005

	Prévention primaire	
	HTA	**Diabète**
Objectifs de LDL-c à atteindre	Chez l'hypertendu non diabétique : - <1,6 g/l (4,1 mmol/l), si le patient présente un autre FDR CV en plus de l'HTA ; - <1,3 g/l (3,4 mmol/l), si le patient présente 2 autres FDR CV en plus de l'HTA. Chez l'hypertendu diabétique : - < 1,3 g/l (3,4 mm ol/l) ; - <1 g/l (2,6 mmol/l), si le patient présente un autre FDR CV en plus de l'HTA et du diabète, et/ou une atteinte rénale et/ou une micro-albuminurie.	- <1,9 g/l pour les patients sans autre FDR additionnel, dépourvus de micro angiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans (grade B) - <1,6 g/l pour les patients avec un FDR additionnel (grade B) - <1,3 g/l pour les patients avec au moins deux FDR additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans. (grade B) - <1g/l pour les patients avec atteinte rénale (albuminurie >300 mg/j ou DFG <60ml/min), ou diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux FDR additionnels (grade B)
Traitements médicamenteux recommandés	- Chez l'hypertendu non diabétique, une statine ayant montré son efficacité sur le risque coronarien - Chez l'hypertendu diabétique, une statine est proposée lorsque les taux de LDL-c recommandés ne sont pas atteints après 3 mois de mesures hygiéno-diététiques.	La prescription d'un hypolipémiant chez le diabétique ne doit pas être systématique. Lorsque le traitement médicamenteux est justifié : statines en première intention

Tableau 1 (suite) : Bonnes pratiques recommandées en France en prévention **secondaire** – mise à jour des recommandations depuis 2005

	Prévention secondaire			
	HTA	**Diabète**	**Infarctus cérébral ou AIT**	**AOMI**
Objectifs de LDL-c à atteindre	<1g/l pour tous les hypertendus	<1 g/l	< 1 g/l	- Patients asymptomatiques (stade I) avec une hypercholestérolémie, LDL-c < 1 g/l. - Patients symptomatiques (stade II) avec une hypercholestérolémie, LDL-c < 1 g/l. - Stade III et IV : La prise en compte des FDR CV reste de mise selon les principes décrits pour les populations de patients précédentes. - Les patients avec AOMI symptomatique sont considérés à haut risque CV
Traitement médicamenteux recommandés	Statine	- statine en 1ère intention - patients coronariens ou à risque CV majeur, intolérants aux statines ou avec une hypertriglycéridémie exclusive (LDL-c <1 g/l et TG > 2 g/l) et un HDL- c <0,40 g/l ou une hypertriglycéridémie importante (TG>4 g/l) = gemfibrozil possible (Accord professionnel).	- Infarctus cérébral ou AIT non cardio-embolique : statine ayant démontré une réduction des événements vasculaires - Patients diabétiques ou coronariens : statines quel que soit le taux de LDL-c - Infarctus cérébral ou AIT associé à une maladie athéromateuse et LDL-c < 1 g/l : statines envisageables - Infarctus cérébraux ou AIT cardio-embolique, le bénéfice des statines n'a pas été étudié	- Stade I : statines (accord professionnel) - Stade II : statines (Grade A) - Stade III et IV : sauvetage du membre + prise en charge thérapeutique identique aux autres patients (stades I et II).

3.2 ….à la pratique

Les études disponibles sur les pratiques de prescriptions des médicaments hypolipémiants ont révélé :

- un excès de traitement médicamenteux des patients à faible risque CV,
- une prise en charge perfectible, notamment des patients à haut risque CV, en termes de nombre de patients traités systématiquement d'une part, et de contrôle de l'hypercholestérolémie d'autre part.

Ainsi, en 2002, une étude de la CNAMTS {Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 2003 617 /id} avait mis en évidence un écart entre les recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies et la réalité de terrain : pour un tiers des patients, l'instauration d'un traitement médicamenteux hypolipémiant se faisait sans détermination des fractions du cholestérol ; pour un autre tiers, chez des patients dont le LDL-c était déjà spontanément au dessous de l'objectif ; et plus de la moitié des patients ont été traités sans conseils hygiéno-diététiques ou incitation au sevrage du tabac préalables. Ses conclusions étaient les suivantes : « *Cet état des lieux, en France, sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant, révèle que les patients nouvellement traités par hypolipémiants présentaient en 2002, un niveau de risque cardio-vasculaire faible. L'indication en prévention primaire des hypolipémiants paraît s'être banalisée bien au-delà des recommandations des agences et de l'élargissement des indications de la simvastatine accordée au début de l'année 2003* ».

Depuis, trois études épidémiologiques françaises ont étudié plus spécifiquement la prise en charge des patients à haut risque CV et le contrôle de leur LDL-c.
Les études observationnelles REALITY I et II ont été conduites respectivement en 2002 et 2006 {Laforest, 2007 580 /id} dans une population de patients représentatifs des patients dyslipidémiques traités par hypolipémiant et suivis par les médecins généralistes du panel Thalès (3173 patients en 2002 et 2727 patients en 2006). Elles ont mis en évidence qu'entre 2002 et 2006, le niveau de LDL-c moyen avait baissé (1,28 g/l en 2002 contre 1,21 g/l en 2006, p<0,0001). Malgré une amélioration de la prise en charge entre les deux années, près de 60% des patients à haut risque CV n'atteignaient pas la valeur cible biologique (VCB) (<1 g/L).

En 2006, l'étude CEPHEUS a analysé la part des patients traités par hypolipémiants atteignant les objectifs de LDL-c recommandés par l'Afssaps en 2005 {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005 11 /id} selon leur niveau de risque CV, {Ferrières, 2008 2232 /id}. Elle a été conduite dans 8 pays européens[5] et a porté sur des patients traités depuis au moins trois mois sans changement de dose depuis au moins 6 semaines. En France, 2222 patients ont été inclus par 560 médecins généralistes et ont eu un prélèvement biologique à jeun. Les patients étaient traités en moyenne depuis 5,5 ans et les statines constituaient le traitement médicamenteux le plus fréquent (84,9% des patients) suivies des fibrates (13,7%). L'étude a révélé que l'hypercholestérolémie était insuffisamment contrôlée dans l'ensemble de la population étudiée, plus particulièrement chez les sujets à haut risque CV.

- Parmi les sujets traités, 50% avaient un taux de LDL-c supérieur à 3 mmol/L alors que le taux recommandé pour ces patients devait être inférieur compte-tenu de leurs FDR ;
- chez les sujets à haut risque CV, 55% avaient un taux de LDL-c supérieur au taux recommandé de 2,6 mmol/L.

Dans le cadre de l'étude Mona Lisa {Ferrieres 2009 2474 /id}, la prise en charge des patients à haut risque CV (définitions dans l'algorithme de l'Afssaps) a également été analysée {Ferrières, 2009 2588 /id}. Sur les 4735 personnes ayant participé à l'étude, 16,7% étaient à haut risque CV. Parmi eux, seuls 47% étaient traités par un médicament hypolipémiant. Parmi les sujets traités, seuls 27,7% avaient un taux de LDL-c inférieur à 1g/L tel que préconisé dans la recommandation française, et 59,7% avaient un taux de LDL-c compris entre 1 et 1,6 g/L.

[5] Belgique, France, Grèce, Irlande, Pays-Bas, Finlande, Turquie, Luxembourg

4 Marché des hypolipémiants et place dans les dépenses de l'assurance maladie

4.1 Spécialités disponibles en France

En France, les hypolipémiants disponibles sur le marché sont :

- Les statines : la simvastatine princeps et générique, la pravastatine princeps et générique, la fluvastatine princeps et générique[6], l'atorvastatine et la rosuvastatine
- Les statines en association à doses fixes : simvastatine + ézétimibe, pravastatine + acide acétylsalicilique, atorvastatine + amlodipine
- Les fibrates : fénofibrate princeps et générique, bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate princeps et génériques
- L'acide nicotinique
- Les résines échangeuses d'ions : colestyramine
- Les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol : ézétimibe
- Autres hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants : tiadénol
- Omega 3

4.2 Le marché, côté industriels

Les données GERS en ville correspondent aux ventes des grossistes répartiteurs aux officines et aux ventes directes des industriels adhérents aux officines. En 2008, le CA TTC annuel des statines, toutes molécules confondues était de 1 359 665 345 € équivalent à celui de 2007. Comme en 2007, la part de marché de l'atorvastatine restait la plus importante en 2008 avec 38 % du CA TTC annuel. La rosuvastatine et la fluvastatine maintenaient leur part de marché (18% et 6%), contrairement à la simvastatine et à la pravastatine qui ont amorcé une décroissance en 2008 (12 et 14% du CA TTC total). Le nombre mensuel de boîtes vendues en 2008 variait entre 3,3 et 5 millions.

4.3 Place dans les dépenses d'assurance maladie

La classe des statines constitue un des principaux postes de dépenses de médicaments remboursables par l'assurance maladie depuis le début des années 2000. Les taux de croissance des traitements médicamenteux par statines avaient atteint +16% en 2003, +14% en 2004 et les dépenses pour l'assurance maladie étaient de l'ordre du milliard d'euros annuel.

Dès 2006 toutefois, le « déclin » des statines s'est amorcé : pour la première fois en 2006, les dépenses de statines ont baissé de 4,4%. En 2007, les statines étaient la classe ayant la contribution négative la plus importante à la croissance des dépenses de médicaments par l'assurance maladie (-0,8 point de croissance). Cette décroissance en valeur ne s'expliquait pas par une baisse des volumes de prescriptions puisque ces dernières avaient augmenté entre 2005 et 2006 (+5,3%) et n'avaient pas diminué entre 2006 et 2007 même avec l'arrivée de nouveaux conditionnements trimestriels. Ce sont les premiers effets des actions de maitrise médicalisée des dépenses de l'assurance maladie (*cf infra*) et l'arrivée sur le marché des génériques de la simvastatine et de la pravastatine dès 2005 qui expliquent en grande partie la baisse des dépenses.

Pour les mêmes raisons de pénétration du marché par les génériques, les fibrates se retrouvaient en 2007 en 4e position des classes ayant contribué négativement à la croissance des dépenses de médicaments par l'assurance maladie, avec - 0,14 point.

De manière générale, depuis 2005, l'assurance maladie observe une baisse des dépenses pour l'ensemble des médicaments hypolipémiants (-3,2% en 2006, -3,9% en 2007), excepté pour la classe des « *régulateurs lipidiques en association avec d'autres régulateurs lipidiques* » (spécialité associant la simvastatine à l'ézétimibe) qui faisait partie en 2007, des 10 classes ayant le plus contribué à la croissance des dépenses de médicaments remboursables, enregistrant un taux de

[6] La fluvastatine dispose d'une forme générique depuis août 2009. Aussi, ces spécialités n'ont pas été prises en compte dans l'ensemble du rapport et notamment dans l'analyse des bases de données. Néanmoins, elles ont été prises en compte dans la partie médico-économique.

croissance 2006-2007 de 152,5% et une contribution de 0,25 points sur une croissance totale de 3,6 points.

4.4 Les actions de l'assurance maladie pour une maitrise médicalisée des dépenses

L'accroissement des traitements médicamenteux par statines au début des années 2000 a conduit l'assurance maladie à développer, en 2005, des actions de maitrise médicalisée des dépenses visant à mieux utiliser les traitements médicamenteux hypolipémiants {Caisse Nationale d'Assurance Maladie, 2008 621 /id}. Il s'agit d'un accord entre l'assurance maladie et les médecins libéraux prévoyant une diminution ou une moindre croissance de prescription des statines et le développement de la prescription de génériques. Un premier bilan de ces actions a été réalisé début 2008 et a révélé un ralentissement de la consommation et de l'instauration des traitements médicamenteux et une économie estimée à près de 390 millions d'euros depuis 2005. Pour autant, l'assurance maladie dans son point d'information du 5 juin 2008 {Caisse Nationale d'Assurance Maladie, 2008 621 /id}, indique que des marges de progression existent encore en termes de :

- prescription de génériques ;
- prescription de faibles dosages en instauration de traitement médicamenteux : les dosages à 10 mg représentaient moins de 3% des instaurations de traitement médicamenteux en 2007 alors qu'ils devaient être privilégiés selon les recommandations de l'Afssaps en 2005 {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005 11 /id}.

Face à ces constats, l'assurance maladie a souhaité réaffirmer les recommandations de 2005 dans un point d'information du 5 juin 2008 articulé autour de 3 messages :

- privilégier les RHD en première intention pour les patients ayant un faible taux de LDL-c et/ou un faible risque CV ;
- en seconde intention, l'instauration de traitement médicamenteux doit privilégier les dosages les plus faibles, adaptés aux besoins des patients : d'après l'assurance maladie, dans la plupart des cas, les dosages à 10 mg sont suffisants;
- les prescripteurs doivent privilégier les produits génériques qui ne représentaient en 2008 que 35% des instaurations de traitement médicamenteux tous dosages confondus (contre 50% en 2005) alors que les deux molécules les plus prescrites ne disposaient pas de génériques (atorvastatine (30% des nouveaux traitements médicamenteux) et rosuvastatine (25% des nouveaux traitements médicamenteux)).

5 Des perspectives d'évolution des prescriptions à la hausse?

Plusieurs raisons d'ordre démographique, épidémiologique ou thérapeutique laissent penser que la demande de soins des ménages dans le domaine cardiovasculaire pourrait encore progresser dans les années à venir {Sécurité Sociale, 2007 586 /id} se traduisant par un maintien voire une augmentation des volumes de prescription des hypolipémiants :

- Evolution de la pyramide des âges : d'ici 2050 la population française devrait s'accroitre de 9 millions d'habitants et son âge moyen devrait encore augmenter (part croissante des plus de 60 ans dans la population totale). Or, une étude sur les prescriptions de statines réalisée en Ile de France a montré que le taux de prescription de statine pour les femmes de moins de 55 ans était inférieur à 10 pour 1000 habitants alors qu'il était supérieur à 42 pour 1000 chez les femmes de plus de 55 ans. Ces chiffres étaient respectivement de 24/1000 et de 69/1000 pour les hommes {Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie d'Ile de France, 2004 647 /id}.
- Les modèles épidémiologiques prévoient une croissance des cas d'obésité et de diabète de type 2 dans les années à venir. Ces profils de patients sont exposés aux dyslipidémies ce qui peut générer une augmentation des prescriptions des statines.
- La prise en charge des dyslipidémies s'améliore avec le temps mais les études épidémiologiques CEPHEUS, Mona Lisa et Reality présentées précédemment ont indiqué qu'une part importante de patients n'était pas encore traitée ou n'avait pas encore atteint sa valeur cible biologique (VCB). La CNAMTS, dans son point d'information du 5 Juin 2008 {Caisse Nationale d'Assurance Maladie, 2008 621 /id} reconnaît par ailleurs qu'un plus

grand nombre de diabétiques devrait bénéficier de traitement médicamenteux par statines et que le niveau de protection CV global des patients à risque élevé doit être encore amélioré.

- Les résultats de nouveaux essais cliniques menés dans des situations pathologiques différentes des premiers essais (Ex : essai Jupiter) pourraient également conduire à un élargissement des indications des hypolipémiants et donc des prescriptions.

Synthèse

En 2006-2007, d'après les données de l'enquête Mona Lisa conduite dans 3 trois communes françaises (Lille, Toulouse et Strasbourg), 48,5% de la population adulte française âgée de 35 à 64 ans présentaient une anomalie lipidique soit environ 12 millions de personnes.
Parmi elles, 9,1 millions de personnes présentaient une hypercholestérolémie, soit 37% de la population initiale des 35-64 ans avec la répartition suivante dans les différentes formes d'hypercholestérolémie: 27,5% avec une hypercholestérolémie pure, 3,1% avec une hypercholestérolémie mixte, 4,1% avec une hypercholestérolémie associée à une faible cholestérolémie des HDL et 1,8% avec les trois anomalies lipidiques. Parmi les 4735 sujets ayant participé à l'étude Mona Lisa, 16,7% étaient considérés à haut risque CV d'après la définition retenue dans la recommandation de l'Afssaps.

Les recommandations françaises publiées depuis 2005 ont, quelle que soit la pathologie étudiée, positionné les statines comme le traitement médicamenteux de première intention en prévention primaire comme secondaire, réservant les autres thérapeutiques à des patients intolérants aux statines, ou en association avec celles-ci. Toutefois, ces recommandations restaient évasives sur la (les) statine(s) à utiliser, se contentant de préconiser les molécules ayant démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité CV. Deux éléments convergents dans les recommandations méritent d'être soulignés :

- **toutes retiennent un objectif de baisse du LDL-c à atteindre en fonction du taux initial et du niveau de risque CV du patient. On note parfois une différence des seuils à atteindre selon les recommandations, notamment pour les patients diabétiques ;**
- **aucune recommandation ne préconise l'utilisation de forts dosages de statines d'emblée (stratégie intensive de traitement médicamenteux) y compris chez les patients en prévention secondaire.**

Les traitements médicamenteux hypolipémiants et plus particulièrement les statines restent très prescrits en France comme en témoignent les chiffres de l'assurance maladie et ce, malgré un constat de baisse des dépenses liée à deux facteurs : la pénétration des génériques de la simvastatine, de la pravastatine et des fibrates sur le marché et les accords de maitrise médicalisée des dépenses passés entre l'assurance maladie et les praticiens. Cette tendance à la prescription élevée de statines ne devrait pas s'inverser dans l'immédiat pour des raisons diverses (augmentation et vieillissement de la population, examens de dépistage plus largement utilisés conduisant à une augmentation de la population diagnostiquée et traitée, amélioration générale de la prise en charge des FDR CV). Or, malgré les volumes de prescriptions observés, quatre études publiées depuis 2003 ont montré que la prise en charge de l'hypercholestérolémie était encore perfectible en termes de : contrôle du taux de LDL-c, sous-optimal chez certains patients notamment à haut risque CV ; traitement médicamenteux systématique des patients à haut risque CV et instauration des traitements médicamenteux chez les patients à faible risque CV.

Pour garantir un niveau de protection optimal des populations cibles au meilleur coût pour la collectivité, des choix doivent être opérés sur les populations à traiter et/ou sur les molécules à utiliser. Dans ce contexte, ce travail s'interroge sur les dimensions d'efficacité et d'efficience des stratégies hypolipémiantes selon les objectifs thérapeutiques qui leur sont :
1) objectifs cliniques (réduction de la mortalité toutes causes et prévention des événements CV),
2) objectif biologique (traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie).

Cadre de l'évaluation

1 Demande initiale

En 2008, le ministère de la santé a demandé à la HAS, dans le cadre de sa mission d'évaluation médico-économique, d'examiner les stratégies thérapeutiques efficientes pour la prise en charge de l'hypercholesterolémie avec un axe prioritaire sur les statines.

2 Objectifs du travail

Ce travail est une recommandation en santé publique qui vise à évaluer la place des hypolipémiants et plus particulièrement des statines, dans le traitement de l'hypercholestérolémie et dans la prévention cardio-vasculaire. Il questionnera l'efficacité et l'efficience des stratégies thérapeutiques dans le contexte de soins français. En accord avec la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS réunie le 1er juillet 2008, ce rapport explore les thématiques suivantes :

- Pratiques de prescription et de consommation de statines et mise en perspective avec les bonnes pratiques recommandées, les AMM et les avis de la transparence ;
- Revue des bonnes pratiques recommandées et mise à jour de la littérature clinique depuis 2005 (publication des recommandations Afssaps) : qui est redevable d'un traitement hypolipémiant ? Quel traitement est le plus adapté selon la catégorie de patients ? quelles sont les valeurs cibles à atteindre ?
- Efficience des stratégies thérapeutiques hypolipémiantes selon les populations et le contexte clinique au travers :
- d'une revue de la littérature internationale ;
- de l'élaboration de ratios coût/résultats des stratégies thérapeutiques selon les objectifs du traitement

3 Ce que ce travail n'est pas

Ce travail n'est pas une recommandation de bonnes pratiques cliniques. Si une mise à jour des données cliniques depuis 2005 s'est avérée indispensable à sa réalisation, ce rapport ne constitue pas une actualisation des recommandations pour la prise en charge du patient dyslipidémique élaborées par l'Afssaps en 2005 {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005 11 /id}.

Ce travail ne constitue pas une réévaluation de classe thérapeutique. Il ne questionnera pas le service Médical Rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des spécialités étudiées et ne se prononcera pas sur une potentielle extension/restriction de leurs indications.

4 Champ du rapport

4.1 Pourquoi traiter principalement des statines ?

La question qui est posée à la HAS concerne l'efficience de l'ensemble des stratégies hypolipémiantes. Trois raisons nous ont conduits à étudier principalement la classe des statines :

1. l'épidémiologie des dyslipidémies : les données épidémiologiques récentes indiquent que l'hypercholestérolémie pure est la plus fréquente des dyslipidémies puisqu'elle représente 75% des dyslipidémies rencontrées dans la population adulte âgée de 35 à 64 ans. Or, il est admis que les statines, par leur mécanisme d'action, sont les molécules les plus efficaces pour baisser le LDL-c. L'HMG-CoA réductase est l'enzyme clé de la synthèse du

cholestérol. En inhibant spécifiquement, et de façon réversible, l'activité de l'HMG-CoA réductase, les statines diminuent la synthèse du cholestérol, principalement au niveau hépatocytaire, et stimulent la synthèse des récepteurs hépatiques des LDL, entraînant une diminution du LDL-c circulant.

2. la disponibilité et la qualité de la littérature clinique : les statines disposent d'études de haut niveau de preuve ayant démontré leur efficacité sur la mortalité toutes causes ou la morbi-mortalité cardiovasculaire. Ce n'est pas le cas des autres stratégies thérapeutiques médicamenteuses dont les données cliniques mises à jour depuis la recommandation Afssaps 2005 sont disponibles en annexe 5 : les fibrates, l'ézétimibe, l'acide nicotinique et la colestyramine sont le plus souvent conseillés en seconde intention lorsque le traitement médicamenteux par statines a échoué. Les omega 3, quant à eux, ont fait l'objet d'études de bon niveau de preuve mais sont recommandés en traitement médicamenteux adjuvant aux statines et aux autres traitements médicamenteux de la prévention secondaire de l'IDM. Les données concernant les RHD sont quant à elles, rares et de qualité insuffisante pour être comparées à celles des statines. Néanmoins, dans toutes les études de haut niveau de preuve réalisées avec les statines, les RHD étaient préconisées avant et pendant le traitement médicamenteux.
   Aussi, hormis en prévention primaire du sujet à faible risque CV où les RHD pourraient peut-être suffire, les statines sont préconisées comme traitement médicamenteux de première intention chez la majorité des patients redevables d'une prise en charge hypolipémiante. Dans ces conditions, la comparaison des statines aux autres stratégies thérapeutiques en termes de coût et d'efficacité a paru inopportune.
3. la place prépondérante des statines dans les dépenses de l'assurance maladie (cf. chapitre *« éléments contextuels »*) et les préoccupations du demandeur à leur encontre (*cf. chapitre « demande initiale »*).

En accord avec le groupe de travail, ce travail cible donc essentiellement les statines. Les comparateurs retenus du point de vue économique, sont le placebo ou une autre statine. Les autres thérapeutiques hypolipémiantes sont traitées de manière ponctuelle au travers de l'analyse des bases de données, de la mise à jour des recommandations internationales et des données cliniques disponibles depuis 2005.

4.2 Quelle articulation avec les AMM et avis de la commission de la transparence ?

Afin d'inscrire le rapport dans le contexte réglementaire du médicament en France, le choix a été fait de privilégier les indications validées dans les AMM et de tenir compte des avis de la commission de la transparence.
Le tableau à la fin de ce chapitre récapitule ces AMM et avis de la transparence pour les statines selon les populations. L'indication « *réduction de l'hypercholestérolémie* » (réduction du LDL-c) est la seule à concerner l'ensemble des molécules disponibles en France. Les autres indications (réduction de la morbi-mortalité CV) et populations (prévention primaire ou secondaire) ne concernent qu'une à trois molécules. Seules la simvastatine et la pravastatine ont fait, à elles deux, la preuve de leur efficacité dans toutes les indications. Aussi, pour proposer un état des lieux le plus complet possible, toutes les nouvelles données cliniques identifiées dans la littérature depuis 2005 ou lors de l'analyse des pratiques en France ont été documentées même en l'absence d'indication validée dans l'AMM. Dans ce cas, l'absence d'indication validée est précisée.
L'harmonisation des intitulés des AMM en deux indications principales, « hypercholestérolémie » et «prévention CV », peut générer des différences d'interprétation et/ou de respect des AMM. Ainsi, si on analyse le Tableau 2 :

- Hypercholestérolémie : chez les patients hypercholestérolémiques, toutes les molécules peuvent être utilisées pour réduire les taux de LDL-c, toutes les statines ayant fait la preuve de leur efficacité sur ce critère biologique. Toutefois, pour assurer la prévention CV, le choix de la molécule devrait privilégier dans l'idéal l'utilisation de statines ayant démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité.

- Prévention CV : chez le patient non hypercholestolémique en prévention primaire à haut risque CV ou en prévention secondaire, seules les statines ayant démontré un bénéfice sur la réduction de la morbi-mortalité devraient être utilisées en fonction du profil de patient.

4.3 Thématiques non traitées

En accord avec le groupe de travail, les hypercholestérolémies familiales et les hypertriglycéridémies pures ne sont pas traitées dans ce rapport.
Par ailleurs, les populations nécessitant une prise en charge particulière du fait de leur profil clinique n'ont pas été traitées spécifiquement dans ce travail. Il s'agit :

- Des femmes enceintes ;
- Des populations atteintes du VIH ;
- Des patients atteints d'insuffisance rénale chronique ;
- Des patients présentant une sitostérolémie homozygote…

Enfin, l'observance des traitements médicamenteux n'a pas été traitée spécifiquement dans ce rapport. Si ce paramètre est un élément important de la mesure de l'efficience, la disponibilité et la qualité des données (données déclaratives) ne nous ont pas permis de développer ce point de manière rigoureuse.

5 Organisation du rapport

Outre les chapitres introductifs, méthodologiques et le travail d'analyse des bases de données, l'évaluation des statines fait l'objet de deux chapitres distincts dans ce rapport : hypolipémiants, mortalité toutes causes et prévention CV ; et hypolipémiants et traitement de l'hypercholestérolémie. Les raisons ayant conduit à cette structuration sont les suivantes :

- Rester en cohérence avec les intitulés des AMM qui distinguent les indications cliniques des indications biologiques des statines.
- Même si la réduction de la mortalité toutes causes et la prévention CV sont des critères d'efficacité finale du traitement hypolipémiant, la maitrise du taux de LDL-c en est un indicateur intermédiaire, largement relayé par les recommandations françaises et internationales.

Tableau 2. Avis de la commission de la transparence (CT) statines

	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Rosuvastatine	Atorvastatine
Réduction hypercholestérolémie (HC)					
- pures - mixtes	10, 20 et 40 mg OUI OUI	10, 20 et 40 mg OUI OUI	20 et 40 mg OUI OUI - Passage à 80 si échec	5, 10 et 20 mg OUI OUI	10, 20, 40 et 80 mg OUI OUI
	1ère statine mise sur le marché (20 mg)	**Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR) définie par rapport à la SIMVA (20 mg)**	**Pas d'ASMR par rapport à la simvastatine et la pravastatine**	**Pas d'ASMR par rapport aux autres statines**	10 mg si HC légère à modérée : **pas ASMR par rapport aux autres statines** 40 mg si HC sévère **ASMR IV par rapport aux autres statines**
Réduction morbi-mortalité (dosages étudiés dans les essais)	**40 mg**	**40 mg**	**80 mg**		**10 mg**
Primaire avec RCV élevé : - hyperchol modérée à sévère avec risque CV élevé (autre FDR)		**ASMR I (étude Woscops) Avis CT 12-1997**			
- HTA + 3 FDR hors diabète (hyperchol +/-)					**ASMR II (étude ASCOT) dans la prise en charge - Avis CT 10-2004**
- Diabète + 1 autre FDR (hyperchol +/-)	**ASMR I (étude HPS) Avis CT 07-2003**				**ASMR I (étude CARDS) - Avis CT 01-2006** Pas d'intérêt de 20,40 ou 80 chez les hyperchol.
Secondaire : - Patient coronarien (notamment ATCD IDM/ Angor instable pour la prava)	**ASMR I (étude 4S) Hyperchol +/- Avis CT 07-2003**	**ASMR I (études CARE, LIPID) - LDL-c>1,25g/l CT > 2,5 g/l Avis CT 07-1999**			
- post angioplastie coronaire	**OUI**	**OUI**	**Pas d'ASMR par rapport à SIMVA et PRAVA (étude LIPS) Avis CT 12-2003**		
- AOMI / AVC	**ASMR I (étude 4S) Sans Hyperchol Avis CT 07-2003**				
- Post transplantation cardiaque		**ASMR II (étude kobashigawa) Avis CT 12-2000**			

Méthode de travail

1 Recherche documentaire

1.1 Sources d'informations

Bases de données bibliographiques consultées :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- EMBASE (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- Banque de Données Santé Publique (École des hautes études en santé publique, France) ;
- NHS Economic Evaluation Database (University of York, Royaume-Uni).

Autres sources :

- The Cochrane Library (Royaume-Uni) ;
- Sites d'organismes publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique (annexe 6) ;
- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (annexe 6) ;
- Bibliographie des experts et bibliographie des articles et documents sélectionnés.

1.2 Stratégie et résultats de la recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet. La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET »« OU »« SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées. Le Tableau 3 présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Pascal et Embase. Les résultats obtenus en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée) sont repris dans le tableau. En complément, tout au long du projet et jusqu'à fin mai 2009, une veille bibliographique a été réalisée sur la base de données Medline, à partir des équations détaillées dans le Tableau 3. Les résultats de cette veille sont inclus dans le tableau.

Tableau 3. Stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Traitement par les statines			
Recommandations		01/2005 - 05/2009	**E+M+P : 165**
Etape 1	hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors OR hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor OR dérivé de la statine OR amlodipine plus atorvastatin OR atorvastatin OR cerivastatin OR dalvastatin OR ezetimibe plus simvastatin OR fluindostatin OR pitavastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR simvastatin)/de OR (statin* OR rosuvastatin OR simvastatin OR pravastatin OR atorvastatin OR fluvastatin)/ti		
ET			
Etape 2	(recommendation OR practice guideline OR practice guidelines as topic OR guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development OR consensus conference OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences as topic, NIH)/de OR (guideline OR practice guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/type de document OR (recommendation* OR guideline*)/ti OR (consensus conference* OR consensus statement*)/ti, ab		
Essais contrôlés randomisés		01/2005 - 05/2009	**M : 885**
Etape 3	(hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors OR simvastatin OR pravastatin)/de majoré OR (statin* OR atorvastatin OR rosuvastatin OR fluvastatin OR simvastatin OR pravastatin)/ti		
ET			
Etape 4	random*/ti OR (random allocation OR double-blind method OR single-blind method)/de OR randomized controlled trial/type de publication		
Données économiques sur le traitement par les statines			
Tous types d'études		01/2005 - 05/2009	**E+M+P : 216**
Etape 5	((hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors OR hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor OR dérivé de la statine OR amlodipine plus atorvastatin OR atorvastatin OR cerivastatin OR dalvastatin OR ezetimibe plus simvastatin OR fluindostatin OR pitavastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR simvastatin)/de OR (statin* OR statin* OR atorvastatin OR rosuvastatin OR fluvastatin OR simvastatin OR pravastatin)/ti) AND (('costs and cost analysis'! OR cost allocation OR cost-benefit analysis OR cost control OR cost savings OR cost of illness OR cost sharing OR health care costs OR direct service costs OR drug cost* OR hospital cost*! OR health expenditures OR health economics OR economic evaluation OR cost effectiveness analysis OR cost minimization analysis OR cost utility analysis OR health care cost! OR health care financing OR pharmacoeconomics!)/de OR (cost* OR pharmacoeconomic*)/ti)		
OU			
Etape 6	(hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors/economics/de OR [hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor OR amlodipine plus atorvastatin OR atorvastatin OR cerivastatin OR dalvastatin OR ezetimibe plus simvastatin OR fluindostatin OR pitavastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR simvastatin)/(disease management OR pharmacoeconomics)/de)		

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Traitement par les statines			
Traitement par les hypolipémiants autres que les statines			
Essais contrôlés randomisés		01/2005 – 05/2009	**M : 176**
Etape 7	((cholestyramine OR niacin OR nicotinic acids OR clofibric acid OR fatty acids, omega-3)/de OR ezetimibe/substance name OR (ezetimibe OR clofibrate OR bezafibrate OR ciprofibrate OR gemfibrozil OR fenofibrate OR fibrate* OR niacin OR nicotinic acid* OR cholestyramin* OR colestyramin* OR omega 3*)/ti)		
ET			
Etape 8	(hypercholesterolemia OR hyperlipidemias OR hypertriglyceridemia OR coronary artery disease OR cardiovascular diseases OR anticholesteremic agents OR antilipemic agents)/de OR (lipid* OR cholesterol* OR hyperlipid* OR hypercholesterol*)/ti, ab OR (hypolipidemic* OR hypolipemic* OR antilipidemic* OR antilipemic* OR anti-lipidemic* OR anti-lipemic* OR hypocholesterolemic* OR anticholesterolemic* OR anti-cholesterolemic*)/ti		
ET			
Etape 4			
SAUF	Etape 3		
Données économiques sur les autres stratégies de prise en charge de l'hypercholestérolémie			
Tous types d'études		01/2000 – 08/2008	**M : 155**
Etape 9	((cost allocation OR cost-benefit analysis OR costs and cost analysis OR cost control OR cost savings OR cost of Illness OR health care costs OR economics, medical OR social security OR insurance, health)/de OR economics/sous-de OR (cost* OR economic*)/ti OR (cost of illness OR burden of disease)/ti, ab) AND (hypercholesterolemia/(drug therapy OR prevention and control OR diet therapy OR therapy)/de OR hyperlipidemia/(drug therapy OR prevention and control OR diet therapy OR therapy)/de OR (hyperlipid* OR hypercholesterol* OR dyslipidemi*)/ti) NOT ((hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors OR simvastatin OR pravastatin)/de OR hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors/pharmacological action OR (rosuvastatin OR fluvastatin)/substance name OR (statin* OR atorvastatin OR rosuvastatin OR fluvastatin OR simvastatin OR pravastatin)/ti)		
OU			
Etape 10	((cost allocation OR cost-benefit analysis OR costs and cost analysis OR cost control OR cost savings OR cost of Illness OR health care costs OR economics, medical OR social security OR insurance, health)/de OR economics/sous-de OR (cost* OR economic*)/ti OR (cost of illness OR burden of disease)/ti, ab) AND ((anticholesteremic agents OR antilipemic agents OR cholestyramineOR niacin OR nicotinic acids OR clofibric acid OR fatty acids, omega-3)/descritpeur OR (ezetimibe OR ezetimibe-simvastatin combination)/substance name OR (anticholesteremic agents OR antilipemic agents)/pharmacological action OR (ezetimibe OR niacin* OR nicotinic acid* OR cholestyramin* OR colestyramin* OR omega 3* OR hypolipidemic* OR hypolipemic* OR antilipidemic* OR antilipemic* OR anti-lipidemic* OR anti-lipemic* OR hypocholesterolemic* OR anticholesterolemic* OR anti-cholesterolemic*)/ti) NOT ((hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors OR simvastatin OR pravastatin)/de OR hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors/pharmacological action OR (rosuvastatin		

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
	Traitement par les statines		
	OR fluvastatin)/substance name OR (statin* OR atorvastatin OR rosuvastatin OR fluvastatin OR simvastatin OR pravastatin)/ti)		
OU Etape 11	((cost allocation OR cost-benefit analysis OR costs and cost analysis OR cost control OR cost savings OR cost of Illness OR health care costs OR economics, medical OR social security OR insurance, health)/de OR economics/sous-de OR (cost* OR economic*)/ti OR (cost of illness OR burden of disease)/ti, ab) AND ((diet/de ET (hyperlipidemias OR hypercholesterolemia)/de) OR (diet*/ti ET (hyperlipidemi*OR hypercholesterolemi*)/ti))		
OU Etape 12	((cost allocation OR cost-benefit analysis OR costs and cost analysis OR cost control OR cost savings OR cost of Illness OR health care costs OR economics, medical OR social security OR insurance, health)/de OR economics/sous-de OR (cost* OR economic*)/ti OR (cost of illness OR burden of disease)/ti, ab) AND (((exercise therapy OR exercise)/de OR (exercise* OR sport*)/ti) ET ((hyperlipidemias OR hypercholesterolemia)/de OR (hyperlipidemi* OR hypercholesterolemi* OR cholesterol*)/ti))		

* troncature ; E : Embase ; M : Medline ; P : Pascal ; !: le descripteur est considéré avec tous ses termes spécifiques
ti : title ; ab : abstract ; de : descriptor

2 Critères de sélection de la littérature

2.1 Sélection des recommandations

La recherche documentaire menée entre 2005 et 2009 a permis d'identifier 165 recommandations françaises, internationales ou conférences de consensus sur des thématiques cardio-vasculaires. Face à cette abondance de littérature et parce que les chapitres sur la mise à jour des recommandations n'ont pas vocation à être exhaustifs mais à dégager les principales stratégies thérapeutiques recommandées dans la littérature, une sélection des publications a été opérée sur les critères suivants :

- recommandations ayant traité de la place des traitements médicamenteux hypolipémiants et notamment des statines;
- recommandations émanant des agences d'évaluation des technologies de santé européennes: ces travaux ont été privilégiés car la méthode d'élaboration des recommandations de ces instances est homogène et similaire à celle employée par la HAS;
- recommandations émanant des plus importantes sociétés savantes internationales (notamment l'American Heart Association – AHA) impliquées dans la thématique cardio-vasculaire.

2.2 Sélection des études cliniques pour la mise à jour des données depuis 2005

2.2.1 Statines

Les critères de sélection des essais contrôlés randomisés publiés depuis 2005 ont été :

- Comparateur : rien, placebo ou autre statine
- Durée supérieure à 28 jours
- Critère de jugement principal en morbi-mortalité

2.2.2 Autres hypolipémiants

La recherche documentaire s'est limitée aux essais contrôlés randomisés et a permis d'identifier 176 références entre 2005 et 2009. La sélection des publications a été opérée selon les critères suivants :

- Essais contrôlés vs placebo ou comparateur actif,
- Critère de jugement principal en morbi-mortalité;
- Nombre de patients inclus > 300[7].

2.3 Sélection des études économiques

La recherche documentaire a concerné l'évaluation économique de l'ensemble des traitements hypolipémiants. A partir des abstracts identifiés, 75 études ont été commandées[8] et soumises aux critères d'inclusion suivants :

- Comparaison de stratégies de prise en charge de l'hypercholestérolémie (la comparaison entre plusieurs stratégies thérapeutiques de prévention des maladies CV de type arrêt du tabagisme, traitement de l'hypertension, aspirine n'a pas été retenue) ;
- Comparaison à un placebo ou à un comparatif actif (molécules de la même classe ou d'une autre classe thérapeutique) ;
- Etudes fondées sur des données d'efficacité biologique (pour le chapitre sur le traitement de l'hypercholestérolémie) ou clinique (pour le chapitre sur la prévention CV) de bon niveau de preuve[9] ;
- Evaluations respectant les bonnes pratiques médico-économiques édictées par le collège des économistes de la santé en France et par Michael Drummond à l'international {Drummond, 1998 2229 /id}, notamment : une comparaison d'au moins deux alternatives, la prise en compte conjointe des coûts, des bénéfices et de l'efficacité de l'intervention, la présentation des ratios sous la forme d'un coût par année de vie gagnée ou d'un coût par Qaly ou d'un coût par baisse du LDL-c (cf. grille d'analyse en annexe 7).

Les revues de la littérature de bonne qualité méthodologique ont également été retenues, notamment quand elles incluaient les études antérieures à 2005 qui n'ont pas été recherchées dans la stratégie de recherche documentaire de la HAS.
Les études exclues au final l'ont été pour les raisons suivantes :

- Comparaison de stratégies autres que les stratégies de prise en charge des hypercholestérolémies
- Qualité méthodologique insuffisante
- Absence d'évaluation économique
- Articles concernant l'efficience des autres hypolipémiants (exclus au final puisque le présent rapport a été orienté sur les statines)

La veille documentaire réalisée tout au long de l'élaboration de ce rapport a permis d'intégrer des références nouvelles jusqu'en septembre 2009.

3 Analyse des bases de données

Afin d'objectiver les différences avec les bonnes pratiques recommandées, un état des lieux des pratiques libérales de prescription et de consommation sur des achats en officines de ville des traitements médicamenteux hypolipémiants a été réalisé. Pour cela trois bases de données ont été interrogées : l'étude permanente de la prescription médicale (données EPPM – IMS), la base de données Thalès-Cegedim et l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie. *Voir chapitre « pratiques françaises de prescription et de consommation de traitements*

[7] Ce nombre a été défini en interne entre les chefs de projet et le groupe de travail. Il permettait de limiter le nombre d'articles présentés en ne retenant que ceux disposant d'un haut niveau de preuve.
[8] Les critères d'exclusion sur abstracts étaient les suivants : étude non ciblée sur la prise en charge des patients hypercholestérolémiques et absence d'évaluation économique de type coût/résultats.
[9] Pour le chapitre sur la prévention de la mortalité toutes causes et des événements CV, seules les études fondées sur des ECR avec critère de jugement clinique ont été incluses. Les études fondées sur des essais avec critère intermédiaire biologique et ayant modélisé les événements finals évités à partir de ce critère intermédiaire n'ont pas été retenues.

médicamenteux hypolipémiants ». A ce jour, aucune base de données exhaustive concernant les prescriptions et les dispensations hospitalières n'est disponible.

4 Méta-analyse de l'efficacité des statines en termes de morbi-mortalité

En 2009, les données d'efficacité disponibles à l'exception des études IDEAL, PROVE-IT et TNT, ne permettent pas la comparaison des statines entre elles en termes d'efficacité puisqu'elles ont toutes raisonné par rapport à un placebo. Afin de réunir toutes les données d'efficacité absolue des statines en prévention cardio-vasculaire et d'estimer l'impact de ces molécules sur l'incidence de la mortalité toutes causes et celle des évènements cardio-vasculaires, une méta-analyse des essais cliniques publiés a été réalisée. Sa méthodologie précise et ses résultats sont présentés dans le document pdf annexé.

5 Groupes d'experts et consultation publique

La méthodologie de la HAS se fonde classiquement sur l'avis critique d'un groupe de travail et d'un groupe de lecture constitués à partir de noms fournis par les sociétés savantes concernées par le thème. La composition des groupes est précisée pages 211 et 212.

- Un groupe de travail pluridisciplinaire composé de 15 experts a été réuni afin de discuter du document élaboré par la HAS à partir de la revue de la littérature et de proposer des conclusions.
- Une fois finalisé, le document a été soumis à un groupe de lecture de 36 personnes, extérieur au groupe de travail, qui a apprécié la qualité du rapport sur le fond et la forme. Les commentaires et suggestions du groupe de lecture ont été discutés au cours d'une ultime réunion avec le groupe de travail et intégrés dans la dernière version du rapport.

A l'issue de l'intervention des groupes de travail et de lecture, la dernière étape d'élaboration de cette recommandation a consisté en une consultation publique du rapport sur internet (novembre 2009). Elle avait pour objectifs de recueillir les avis et attentes de l'ensemble des acteurs concernés par le thème de l'efficacité et de l'efficience des statines.

La version finale du document a fait l'objet d'un circuit de validation interne auprès de la Commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP), de la commission de la transparence et du Collège de la HAS.

Pratiques françaises de prescription de traitements médicamenteux hypolipémiants : une analyse de bases de données

1 Bases exploitées et justification

1.1 Quelles données ?

Comme précisé dans le chapitre « méthodes », trois bases de données ont été exploitées pour appréhender les pratiques de prescription et les habitudes de consommation des traitements médicamenteux hypolipémiants en France entre 2006 et 2008.

- Données Etude Permanente de la Prescription Médicale (EPPM-IMS) : elles sont le reflet des prescriptions médicales à un instant donné. Elles sont issues d'un recueil d'ordonnances effectué une fois par trimestre sur un panel de 835 médecins (435 spécialistes et 400 médecins généralistes). Ce panel tournant est partiellement renouvelé chaque trimestre (720 médecins « fixes » et 115 nouveaux médecins). Ces médecins exercent en secteur libéral sur le territoire métropolitain (hors Corse et DOM-TOM). Les critères de représentativité du panel sont la région, le niveau d'activité du médecin, l'âge et l'habitat. La représentativité du panel de médecins permet de procéder à des extrapolations nationales (cf Annexe 8).
- Données Thalès-Cegedim : l'observatoire des médecins constituant le panel Thalès-Cegedim, télétransmet de façon volontaire via un logiciel ad hoc un extrait anonyme et codé des dossiers médicaux des patients venus en consultation. Cet observatoire est constitué de 1200 médecins généralistes (MG) et de 800 spécialistes libéraux. Cela permet de recueillir et d'analyser longitudinalement une cohorte de 2,6 millions de patients. La représentativité des médecins de l'observatoire permet de procéder à des extrapolations nationales (cf Annexe 8).
- Les données de l'EGB du Système National d'Information Inter-régime de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM)[10] : il s'agit d'un échantillon permanent de bénéficiaires du régime général, dont les consommations de soins sont suivies au cours du temps. Il permet de relier les caractéristiques administratives et sociodémographiques aux consommations de soins. Sa création a été prévue par l'arrêté du 20 juin 2005 relatif à la mise en œuvre du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie, qui a prévu une durée de conservation de vingt ans au-delà de l'année en cours. Il s'agit d'un échantillon au 97ème, d'environ 600 000 personnes. Les premières données récupérées concernent les soins remboursés à partir du 1° janvier 2003 et son t directement issues de la liquidation[11] qui a lieu dans les caisses primaires d'assurance maladie du régime général.

1.2 Trois bases, pourquoi ?

Les trois bases de données ont été choisies pour leur complémentarité et leur représentativité et parce qu'elles étaient accessibles par la HAS[12] :

- Si la base EPPM-IMS permet d'avoir un regard ponctuel transversal sur les prescriptions d'hypolipémiants, elle ne permet pas d'analyser finement ces prescriptions selon le profil des patients par exemple ;
- Dans ce contexte, la base Thalès-Cegedim apporte un éclairage analytique sur les pratiques libérales de prescription médicale en ville en permettant le suivi longitudinal d'une

[10] Le SNIIR-AM est un système d'information médicalisé, mis en œuvre par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie à compter du 1er janvier 2004 en application de l'article L 161-28-1 du code de la Sécurité sociale, inter opérable entre la médecine de ville et l'hôpital. Il comprend notamment l'exhaustivité des données de remboursements de l'ensemble des régimes obligatoires, individualisées par patient anonyme et qui portant sur la médecine de ville et les établissements de santé ou médico-sociaux.
[11] Traitement du dossier par la caisse
[12] La mise à disposition des données EPPM par IMS et des données Thalès par Cegedim font l'objet d'un marché public entre la HAS et ces sociétés.

cohorte de patients. Elle permet en outre de connaître les diagnostics associés aux prescriptions de statines ;

- Enfin, la base de données de l'assurance maladie (SNIIR-AM) permet d'analyser les consommations de soins au cours du temps et constitue ainsi un complément de l'analyse précédente des prescriptions médicales.

Notons toutefois qu'aucune de ces trois bases ne permet d'avoir des informations sur les paramètres lipidiques et donc sur l'atteinte des objectifs thérapeutiques en termes de LDL-c (aucune base de donnée en France ne renseigne ces données de manière systématique, seule une enquête ad-hoc permettrait d'obtenir cette information). Par ailleurs, aucune donnée issue de l'hospitalisation publique sur la prescription de statines et d'examens complémentaires n'est disponible : nous ne disposons donc pas de données relatives aux patients suivis par des médecins hospitaliers, ni de données relatives aux prescriptions à la sortie de séjours hospitaliers pour événements CV aigus (IDM, AVC…).

Concernant les médicaments génériques, l'EPPM et le panel Thalès permettent d'identifier les prescriptions des statines sous forme de princeps ou de génériques mais ne permettent pas d'identifier les substitutions réalisées par les pharmaciens lors de la dispensation. Cette information n'a pas été analysée dans l'EGB.

Les résultats des trois bases de données seront mis en perspective à la fin de cette partie.

Tableau 4. Caractéristiques générales des trois de bases de données

	EPPM	Thalès	EGB
Nb de médecins au total	835 médecins généralistes et spécialistes libéraux	1200 Médecins généralistes 800 Spécialistes libéraux	Non Applicable (il s'agit de données sur les assurés sociaux)
Nb de patients au total/ prescriptions annuelles	241 804 ordonnances annuelles (Aout 2009)	Cohorte de 2,6 millions de patients	Cohorte de 417 961 patients
Représentativité de la base	Cf annexe 8	Cf annexe 8	Cf. § 4.4.5
Modalités de recueil	Analyse d'ordonnance papier	Via un logiciel spécifique	Via le SNIIR-AM (Cf. §4.2.1 et 4.2.2
Données recueillies	Types de prescriptions, diagnostics et posologies…	Données relatives aux patients, aux médecins, aux consultations, aux prescriptions, aux diagnostics…	Données de remboursement du régime général en provenance de toutes les Caisse primaires d'assurance maladie France et DOM-TOM
Limites et biais	- Une non réponse conduit à la non prise en compte du médecin - Aucune donnée biologique	Données biologiques peu et mal renseignées	- Données limitées aux assurés du régime général - Absence de résultats des examens complémentaires (LDL-c du patient par exemple)

2 Etude transversale des prescriptions d'hypolipémiants : les données EPPM (Etude Permanente de la Prescription Médicale)

Le recueil trimestriel des données EPPM ne permet pas d'obtenir les données par année calendaire, ni d'effectuer un suivi des patients (il n'existe pas de chaînage)[13]. Afin de permettre une analyse annuelle, les données ont été regroupées :

- Année 2006 : Recueil des données Décembre 2005-Novembre 2006
- Année 2007 : Recueil des données Décembre 2006-Novembre 2007
- Année 2008 : Recueil des données Décembre 2007-Novembre 2008

L'analyse des données est statistiquement recevable si le nombre annuel de prescriptions extrapolées est supérieur à 100 000[14]. En deçà, les données sont fournies uniquement à titre informatif.
Les chapitres suivants présentent une synthèse des données. Ces dernières sont détaillées en annexe 9.

2.1 Les prescriptions de fibrates

Pour les années 2006, 2007 et 2008, les prescriptions des fibrates représentaient entre 0,64 et 0,75% des prescriptions totales annuelles (41e classe prescrite). Les prescriptions des fibrates représentaient environ 20 % des prescriptions de la classe des hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants (Classe ATC : C10A) (22 % en 2006, 19,9 % en 2007 et 18,7% en 2008) Depuis 2006, les prescriptions de fibrates ont baissé d'environ 12 % chaque année.
Quelle que soit l'année, le fénofibrate était la molécule majoritairement prescrite (82,8 % des prescriptions totales de fibrates en 2006 ; 82,9% en 2007 et 83,7% en 2008) suivi du ciprofibrate (princeps et génériques confondus).
Les deux plus importants prescripteurs de fibrates étaient les médecins généralistes et les cardiologues libéraux.

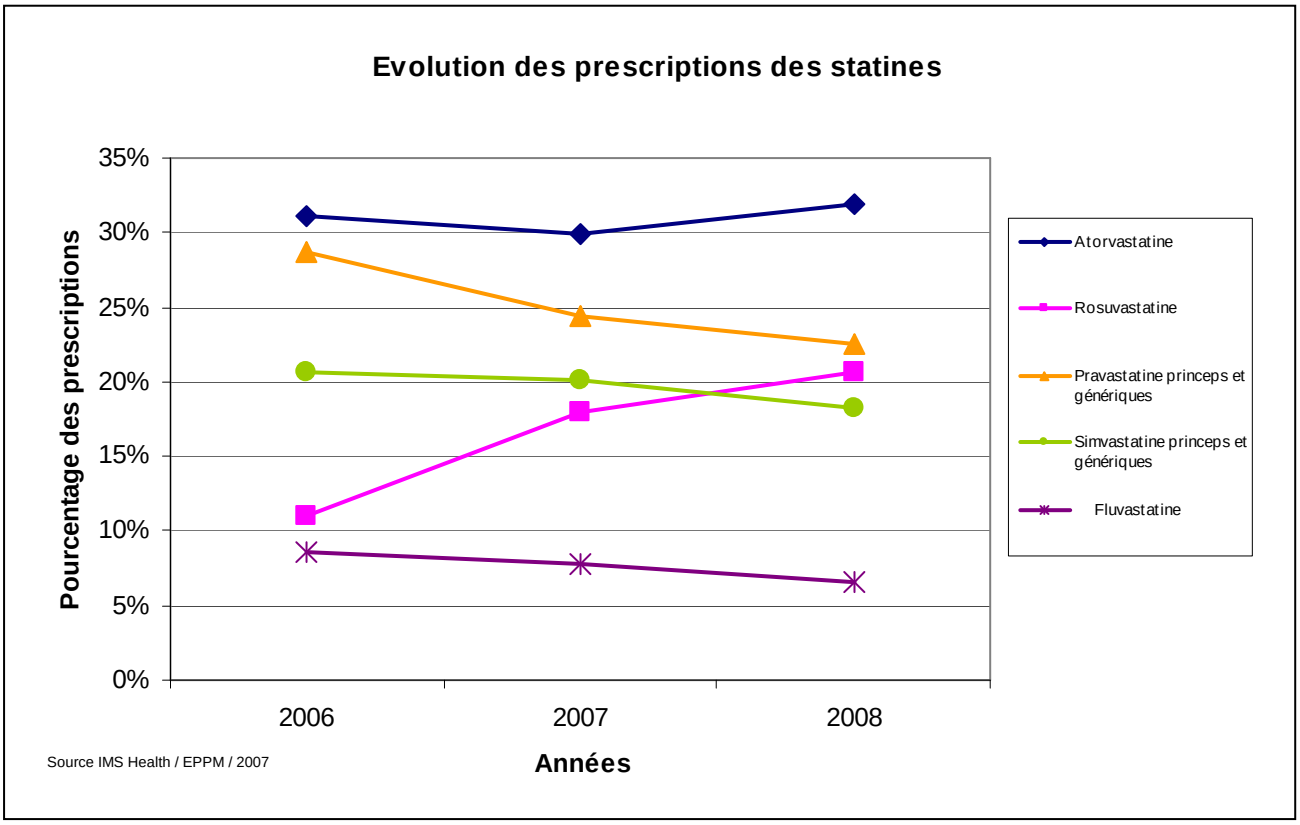
2.2 Les prescriptions de statines

Pour les années 2006, 2007 et 2008, les statines représentaient plus de 18 millions de prescriptions annuelles. Les prescriptions de statines ont augmenté de 0,15% entre 2006 et 2007 et ont amorcé une décroissance entre 2007 et 2008 (- 4,89%). En 2007, les statines étaient la quatrième classe la plus prescrite (elles représentaient entre 2,4% et 2,6% des prescriptions totales annuelles) derrière les analgésiques-antipyrétiques (Classification ATC : N02B0), les anti-inflammatoires-antirhumatismaux (Classification ATC : M01A1) et les anxiolytiques (Classification ATC : N05C0).
Dans la classe des hypolipémiants et hypotriglycéridémiants (Classe ATC : C10A), la prescription des statines représentait plus de 70 % des prescriptions chaque année.

[13] Le chaînage permet d'effectuer un suivi des pathologies d'un même patient chez un médecin. Il est possible de connaître l'historique et l'évolution de la maladie.
[14] Ce seuil d'exploitation des données est fourni par la société IMS Health

2.2.1 Molécules prescrites

Figure 1: Classement des molécules prescrites selon l'année



Quelle que soit l'année, la molécule la plus prescrite était l'atorvastatine (31,1% des prescriptions totales de statines en 2006 ; 29,9% en 2007 et 31,9 % en 2008), avec une diminution de 3,6% des prescriptions entre 2006 et 2007.
En 2006 et 2007, princeps et génériques confondus, la deuxième statine la plus prescrite était la pravastatine suivie de la simvastatine. En 2007, lorsque génériques et princeps étaient analysés séparément, la simvastatine Gé devenait la deuxième statine la plus prescrite suivie du princeps de la pravastatine.

La rosuvastatine était la quatrième statine prescrite en 2006 et 2007 (11% en 2006, 17,9% en 2007). En 2008, elle devenait la troisième statine la plus prescrite avec 20,7% des prescriptions.
Lorsque les prescriptions des génériques de la simvastatine et de la pravastatine étaient isolées de leurs princeps, alors, la rosuvastatine devenait la deuxième statine la plus prescrite en 2007 (17,9%) et 2008 (20,7%). Les prescriptions de rosuvastatine ont augmenté de 63% entre 2006-2007 et de 9,7% entre 2007- 2008.

Quand aux génériques de la pravastatine et de simvastatine, ils étaient les statines les moins prescrites en 2006. Entre 2006 et 2007, ces génériques ont augmenté de plus de 100% pour la pravastatine et d'environ 40 % pour la simvastatine. En 2008, les génériques étaient les statines les plus prescrites après l'atorvastatine et la rosuvastatine.
Suite à l'augmentation des prescriptions de leurs génériques, les princeps de la pravastatine et de la simvastatine ont subi une baisse de prescription de plus de 30 % en 2007 et 2008.

Les prescriptions de fluvastatine représentaient moins de 10 % quelles que soient les années et, ne possédant aucun générique, décroissaient régulièrement (-8,7% en 2007 et -19,7% en 2008).

2.2.2 Médecins prescripteurs

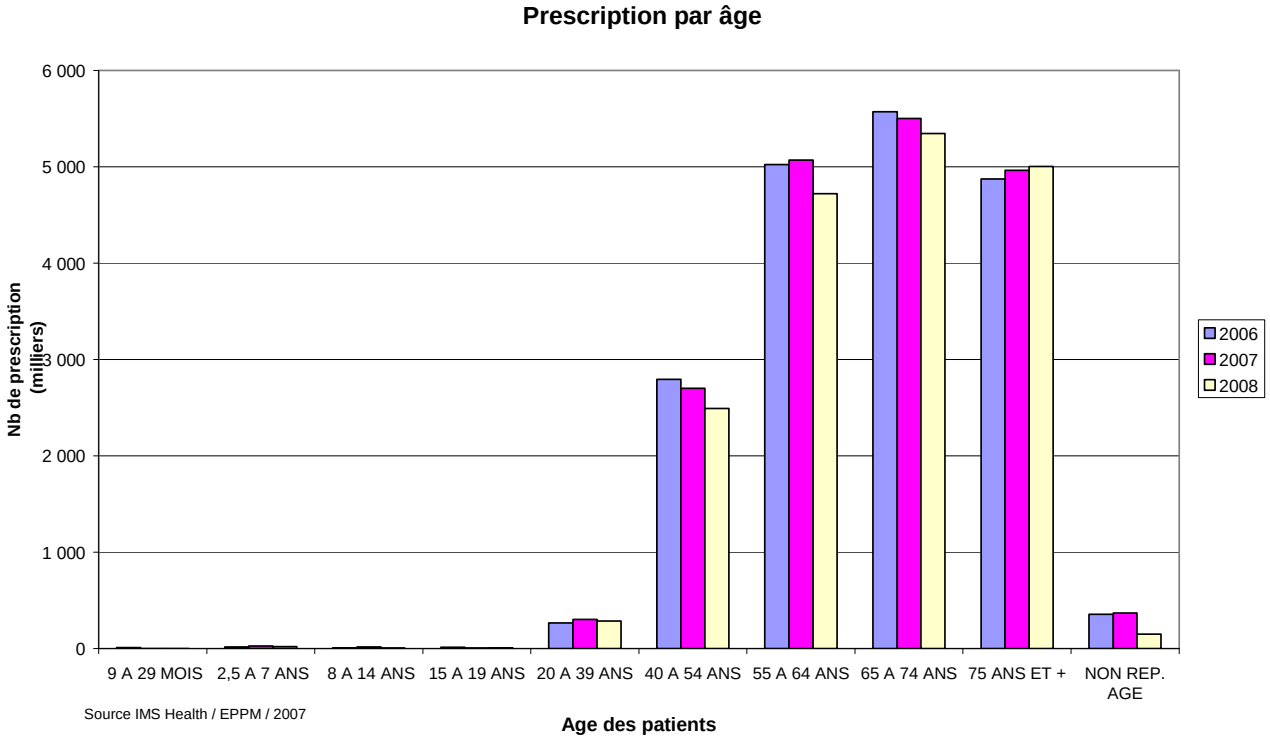
Quelle que soit l'année, plus de 99 %, des prescriptions de statines étaient réalisées par des médecins généralistes (93,7%) et les médecins cardiologues libéraux (5,3%).
Les médecins endocrinologues étaient les troisièmes prescripteurs de statines, ils représentaient moins de 1% des prescriptions.

Plus de 30 % des prescriptions effectuées par les médecins généralistes ou les cardiologues libéraux étaient des prescriptions d'atorvastatine quelle que soit l'année étudiée. Cette molécule représentait plus de 50 % des prescriptions effectuées par l'endocrinologue.
Quand à la part des prescriptions de rosuvastatine, elle augmentait régulièrement se substituant à la pravastatine ou à la simvastatine quel que soit le prescripteur.

A partir de 2006, la prescription des génériques a augmenté quel que soit le prescripteur. Les spécialités génériques étaient plus fréquemment prescrites par les médecins généralistes (10,9% en 2006, 21,2% en 2007 et 24% en 2008) que par les cardiologues (5,6 % en 2006, 12,7% en 2007 et 19,3% en 2008) et les endocrinologues (environ 5% quelque soit l'année).

2.2.3 Patients

Figure 2: l'âge des patients



Quelle que soit l'année, les statines étaient majoritairement prescrites chez des patients âgés de 55 à 75 ans et plus (plus de 80 % des prescriptions) dont 30 % pour des patients âgés de 65 à 74 ans. En 2007, une diminution des prescriptions s'est amorcée et s'est accentuée en 2008 excepté pour les 75 ans et plus.

2.2.4 Molécules, dosages et classes d'âge

Les figures 8 à 13 en annexe 9 présentent les résultats par molécule, par dosage et par classe d'âge. Il en ressort les informations suivantes :

- Pour l'atorvastatine : quelle que soit la classe d'âge, le dosage majoritairement prescrit était le 10 mg, suivi de façon équivalente des dosages de 20 et 40 mg (conforme aux posologies de l'AMM). La prescription du 80 mg était rare.
- Pour la rosuvastatine, le plus faible dosage (5 mg) était prescrit pour la majorité des classes d'âge excepté pour les patients âgés de 20 à 39 ans (conforme aux posologies de l'AMM). La prescription du dosage 20 mg restait très minoritaire.
- Pour la simvastatine princeps : excepté pour les patients âgés de 20 à 39 ans, plus des trois quarts des prescriptions de princeps étaient dosées à 20 mg (conforme aux posologies de l'AMM). Pour les patients âgés de 20 à 39 ans, 34 % des prescriptions étaient à 40 mg (conforme aux posologies de l'AMM). Le plus faible dosage (10 mg) était très peu prescrit (moins de 5% des prescriptions).
- Pour la simvastatine générique : plus de 75 % des prescriptions étaient dosées à 20 mg. Entre 10 et 20 % des prescriptions étaient à 40 mg.
- Pour la pravastatine princeps : les dosages les plus prescrits étaient à 20 et 40 mg (conforme aux posologies de l'AMM). Plus de 60 % des prescriptions étaient à 20 mg quelle que soit la classe d'âge.
- Pour la pravastatine générique : les prescriptions étaient similaires à celles du princeps.
- La prescription de la pravastatine, molécule plus ancienne et mieux documentée (AMM 1989) était privilégiée chez le sujet âgé.
- Enfin, pour la fluvastatine : entre 40 et 74 ans, les dosages 40 et 80 mg étaient les plus prescrits (plus de 40 % des prescriptions pour le 80 mg et plus de 30 % pour le 40 mg). Chez les patients âgés de 75 ans et plus, 40 % des prescriptions étaient à 40 mg. Le dosage à 20 mg était peu prescrit excepté chez les patients âgés de 20 à 39 ans.

2.2.5 Synthèse des données de l'EPPM

En 2007, quel que soit l'âge des patients, il ressort de l'analyse que l'atorvastatine était la molécule la plus prescrite. Les prescriptions à 10 mg étaient majoritaires suivies, de manière équivalente, par les prescriptions à 20 et 40 mg. Le dosage à 80 mg recommandé dans les AMM et avis de la CT Tableau 2) uniquement en cas d'hypercholestérolémie sévère était rare.
La rosuvastatine était la seconde statine la plus prescrite, excepté chez les patients âgés de plus de 75 ans. Quel que soit l'âge, le dosage 5 mg était le plus fréquent conformément aux posologies de l'AMM et de la CT.
Quand aux prescriptions de pravastatine et de simvastatine, elles étaient plus fréquentes chez des patients de plus de 65 ans au dosage étudié dans les essais de prévention CV (40 mg). Ces molécules étant les premières statines disponibles (AMM de 1988 pour la simvastatine et 1989 pour la pravastatine), on peut penser que les patients de plus de 65 ans aujourd'hui traités avec ces molécules, sont ceux ayant initié leur traitement médicamenteux avec elles dans les années 80 sans qu'aucun changement thérapeutique ne soit intervenu depuis.

3 Etude de la prise en charge des patients traités par statines en 2007 à partir des données Thalès-Cegedim

A partir des données issues du panel de Thalès-Cegedim de médecins généralistes et de cardiologues libéraux, un état des lieux de la prise en charge des patients traités par statine a été effectué.

3.1 Méthodologie et limites

3.1.1 Les Limites

► Les données

Les données sur les patients sont recueillies et transmises via un logiciel *ad hoc* sur la base du volontariat du médecin de l'observatoire, pouvant entraîner un biais de « sous déclaration » des informations.
Ces « données patients » sont spécifiques de chaque médecin constituant le panel. Il est possible qu'un même patient soit suivi par plusieurs médecins appartenant au panel Thalès. C'est la raison pour laquelle les données exposées dans ce chapitre, issues des panels de médecins généralistes et des cardiologues libéraux, n'ont pas été additionnées. Ces données permettent d'étudier le contexte de la prescription dans la pratique courante de chaque spécialité pharmaceutique. La représentativité des médecins de l'observatoire permet de procéder à des extrapolations nationales (France métropolitaine). Les données fournies ont été extrapolées sur la base de 56 000 médecins généralistes et 3 800 cardiologues libéraux (cf annexe 10).

► Les profils pathologiques et diagnostics

Chaque spécialité pharmaceutique prescrite est reliée à un diagnostic choisi par le médecin dans une liste prédéfinie. Les profils pathologiques des patients sont déterminés à partir de ces diagnostics.
Si l'ordonnance comporte plusieurs spécialités pharmaceutiques, un diagnostic doit être associé individuellement. Il est possible dans certains cas que le même diagnostic soit associé à plusieurs spécialités; ainsi une statine peut se voir attribuer par le médecin, le diagnostic d'hypertension car elle est co-prescrite avec un Bêta-bloquant par exemple.
Afin de repérer ces situations et de mieux relier les prescriptions et les diagnostics, une recherche sur les ordonnances précédentes (année 2007) a été effectuée afin d'affiner les diagnostics antérieurs liés précisément à la prescription des statines.

► Les traitements médicamenteux concomitants

Les patients peuvent avoir un traitement médicamenteux concomitant, c'est à dire une prescription de médicaments différents sur une période commune de traitement au cours de l'année bien que les diagnostics associés puissent être différents de ceux ayant conduit à la prescription de la statine. Dans ce contexte, le traitement médicamenteux concomitant doit être distingué du co-traitement défini par la prescription de 2 médicaments différents mais pour un même diagnostic.

3.1.2 La sélection des patients dans l'étude

Une première extraction des patients a eu lieu selon les critères suivants : patients âgés de plus de 18 ans traités par statines pendant au moins trois mois consécutifs au cours de l'année 2007 soit un total de 553 007 patients suivis par les cardiologues libéraux et 4 803 682 patients suivis par les médecins généralistes.
Cette population a été analysée selon deux critères (les facteurs de risque cardiovasculaire et les maladies cardiovasculaires). Les caractéristiques CV retenues pour l'analyse ont été notamment la dyslipidémie, l'hypertension, le tabagisme, le surpoids, le diabète, l'obésité[15].

La population a ensuite été reclassée en prévention primaire et secondaire.

- Patients en prévention primaire : patients sans maladie cardiovasculaire d'origine athéromateuse avérée mais qui peuvent présenter toutefois un ou plusieurs FDR CV[14]. Certains de ces patients peuvent avoir d'autres pathologies cardiaques sous jacentes (sans

[15] Selon les recommandations de l'Afssaps, les FDR à retenir pour évaluer le risque CV sont, entre autres, l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le tabac, l'âge et le diabète. Le surpoids et l'obésité n'y sont pas inclus et sont considérés par l'institution comme des critères associés à la dyslipidémie. Le panel Thalès adopte donc une définition différente et élargie des FDR CV.

lien direct avec les pathologies d'origine athéromateuse) telles qu'une insuffisance cardiaque (IC), des troubles du rythme, ou une valvulopathie. Le but du traitement est de prévenir la survenue de maladies ou d'évènements cardiovasculaires liés à l'athérome. Deux sous populations ont été identifiées :

- Sous-population T1 sans maladie cardiovasculaire d'origine athéromateuse, ni FDR CV autre que la dyslipidémie : elle représente 7 723 patients suivis par les cardiologues libéraux et 225 138 patients suivis par les médecins généralistes ;
- Sous-population T2 avec FDR cardiovasculaires (dyslipidémie et/ou autres FDR) mais sans maladie cardiovasculaire d'origine athéromateuse avérée : elle représente 191 797 patients suivis par les cardiologues libéraux et 3 167 522 patients suivis par les médecins généralistes.

- Patients en prévention secondaire : patients ayant eu une maladie cardiovasculaire avérée d'origine athéromateuse comme IDM, angor, AVC, AIT, AOMI, avec ou sans FDR CV. Ces patients peuvent avoir d'autres pathologies cardiaques, notamment des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque ou une valvulopathie. Le but du traitement est de prévenir la récidive ou l'aggravation des maladies d'origine athéromateuse. Cela représente 353 487 patients suivis par les cardiologues libéraux et 1 411 022 patients suivis par les médecins généralistes.

Tableau 5. Récapitulatif des populations et effectifs issus de la base Thalès

Cardiologues libéraux 553 007 patients			**Médecins généralistes 4 803 682 patients**	
7 723	(1,4%)	Prévention primaire Population T1(sans FDR à l'exception de la dyslipidémie)	225 138	(4,7%)
191 797	(34,7%)	Prévention primaire Population T2 (avec FDR : dyslipidémie et/ou autres FDR)	3 167 522	(65,9%)
353 487	(63,9%)	Prévention secondaire	1 411 022	(29,4%)

3.2 Profil des patients

3.2.1 Répartition par âge et sexe des patients traités par statines

En prévention primaire (populations T1 et T2), la répartition homme /femme était identique quel que soit le prescripteur.
Pour les patients de la population T1, les femmes représentaient plus de 64% des patients suivis par les cardiologues libéraux (65,2%) et les médecins généralistes (64,9%)
Pour les patients de la population T2, les hommes représentaient plus de la moitié des patients suivis par les cardiologues libéraux (56,2%) et par les médecins généralistes (52,8%)

En prévention secondaire, plus de 71% étaient des hommes qu'ils soient suivis par des cardiologues libéraux ou des médecins généralistes.

En prévention primaire, la répartition par âge des patients de la sous population T1 (sans FDR) suivis par les cardiologues libéraux ou par les médecins généralistes était identique (plus de 84 % des patients étaient âgés de plus de 40 ans)
Pour les patients en prévention primaire associant des FDR ou en prévention secondaire suivis chez les cardiologues libéraux ou les médecins généralistes, la répartition par âge des patients

suivis était homogène: plus de 59% des patients avaient entre 60 et 79 ans (62,5% en T2 et 58,7% en T3 suivis par les cardiologues libéraux vs 58,5 % des patients T2 et 59,5% des patients T3 suivis par les médecins généralistes) et plus de 16% des patients étaient classés dans la tranche d'âge 50-59 ans ou plus de 80 ans excepté pour la population T2 suivi chez les médecins généralistes ou la classe d'âge 50-59 ans représentait 25%.

En moyenne, les patients suivis par les cardiologues libéraux étaient plus âgés que ceux suivis chez les médecins généralistes.

3.2.2 Généralités sur les traitements médicamenteux et les examens biologiques

► Ensemble de la population

Avec plus de 30% de patients traités, l'atorvastatine était la molécule la plus prescrite quel que soit le profil des patients (prévention primaire ou secondaire) et le prescripteur.
La pravastatine était la deuxième statine la plus fréquemment prescrite dans la population en prévention secondaire quel que soit le prescripteur.

Les statines en association à doses fixes (simvastatine + ézétimibe, pravastatine + acide acétylsalicique, atorvastatine + amlodipine) ont été préférentiellement prescrites chez des patients en prévention secondaire (plus de 11% des prescriptions des cardiologues libéraux et 8% des médecins généralistes).

Quel que soit le profil des patients suivis par les cardiologues libéraux, 23,7 % ont eu une prescription d'un bilan lipidique type cholestérol total et/ou triglycérides sur l'année 2007. Cela représentait environ 34% des patients suivis par le médecin généraliste.

► Cas de nouveaux patients traités par statines

Les nouveaux patients sont définis par les patients nouvellement traités ou les nouveaux patients dans la clientèle des médecins généralistes ou des cardiologues libéraux. Dans ce cas, les patients peuvent être déjà sous traitement médicamenteux hypolipémiant (initié à l'hôpital, par d'autres médecins généralistes, ou cardiologues libéraux).

Quel que soit le prescripteur, chez les patients nouvellement traités par statine, plus de 90 % avaient une prescription d'une statine non associée.
Chez les cardiologues libéraux, la répartition en termes de molécules prescrites était identique à celle des patients non nouvellement diagnostiqués (cf. plus haut). En revanche, chez les médecins généralistes, la répartition différait entre la population prise dans son ensemble et celle des patients nouvellement traités.
Quelle que soit la prévention chez les patients nouvellement traités, l'atorvastatine restait la molécule la plus prescrite. En prévention primaire, la seconde molécule prescrite était la rosuvastatine suivie de la simavastatine alors qu'en prévention secondaire il s'agissait de la pravastatine suivie de la rosuvastatine.
Chez les patients en prévention primaire suivis par les médecins généralistes, plus de 55 % avaient eu une prescription d'examen biologique dans les trois mois précédant la date de début de traitement médicamenteux. Cela concernait 16% des patients suivis par les cardiologues libéraux.

D'après les données, les cardiologues libéraux prescrivent moins d'examens biologiques que les médecins généralistes mais cette différence s'explique probablement par la fréquence de consultation. En effet, les patients consultent les cardiologues libéraux tous les six mois à deux ans et le suivi périodique des patients traités par des statines est probablement réalisé par les médecins généralistes. Dans ce contexte, les informations obtenues chez les cardiologues libéraux ne peuvent donc fournir qu'un reflet qualitatif des suivis des patients dyslipidémiques ou traités par des statines.

3.3 Synthèse concernant les patients en prévention primaire sans FDR CV ni maladie d'origine athéromateuse (Population T1)[16]

La population T1 représente les patients en prévention primaire sans FDR CV à l'exception d'une dyslipidémie, et sans pathologie cardiovasculaire d'origine athéromateuse avérée. En 2007, elle concernait 7 723 patients suivis chez les cardiologues libéraux et 225 138 patients suivis chez les médecins généralistes (données extrapolées).
Il ressort de notre analyse que les pratiques de prescriptions dans cette population étaient homogènes selon les prescripteurs notamment en termes de molécules et de dosages : l'atorvastatine était la molécule la plus prescrite et représentait 1/3 des prescriptions totales (essentiellement à 10 mg). Elle était suivie de la rosuvastatine (environ 23% des prescriptions), essentiellement à 5 mg et de la pravastatine (environ 16% des prescriptions) essentiellement à 20 mg. La répartition des molécules et des doses prescrites était identique selon les prescripteurs.
Les différences observées concernaient les prescriptions de simvastatine, fluvastatine, et de spécialités ayant des génériques, toutes plus fréquentes chez les médecins généralistes que chez les cardiologues libéraux.
Les prescriptions de forts dosages d'atorvastatine étaient rares (environ 1% des prescriptions d'atorvastatine) ce qui n'est pas surprenant dans une population dyslipidémique sans autre FDR ni pathologie CV. Quant à la prescription de fluvastatine à 80 mg, elle reflétait plus une pratique des cardiologues libéraux que des médecins généralistes.
La prescription de statines avec d'autres hypolipémiants était peu fréquente (maximum 5,9% des patients pour chaque statine) quel que soit le prescripteur mais les fibrates en faisaient partie bien que cette association soit déconseillée dans les recommandations de l'Afssaps.

Quelle que soit la molécule et le prescripteur, 75% à 95 % des patients n'ont eu aucun modification thérapeutique (posologie et/ou molécule et/ou autre hypolipémiant) dans l'année d'observation. Ce sont les patients traités par rosuvastatine qui sont le plus concernés par le changement thérapeutique (25% ont changé de statines ou de classes d'hypolipémiants au cours de l'année) sans qu'il soit possible d'en expliquer les raisons en l'absence d'information sur la séquence de ces modifications thérapeutiques (inefficacité ou intolérance d'une première molécule conduisant à prescrire la rosuvastatine en seconde intention ou inefficacité ou intolérance de la rosuvastatine en première intention conduisant à choisir une autre molécule dans un second temps).

Au final, dans cette population sans autre FDR CV que la dyslipidémie, ni maladie CV avérée, les prescripteurs prescrivent plus facilement des molécules ne disposant pas de génériques. Même lorsque la molécule générique est disponible, le princeps demeure la principale (il n'est pas possible de vérifier, *via* ces données, si le pharmacien dispense des génériques par la suite). La recommandation de l'Afssaps sur les prescriptions des plus faibles dosages d'emblée semble bien respectée par les prescripteurs. Par ailleurs, 33% des patients suivis par les médecins généralistes ont eu une prescription de bilan lipidique au cours de l'année 2007.
En 2005, l'Afssaps {Afssaps 2005 11} considérait qu'hormis la rosuvastatine, toutes les statines pouvaient être prescrites en première intention lorsque qu'un traitement médicamenteux se justifait. En 2009, le dernier avis de la transparence sur la rosuvastatine indiquait « *qu'en l'état actuel des connaissances, pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines ayant démontré un bénéfice clinique* ». Les données Thalès indiquent que la rosuvastatine est la 2ème molécule la plus prescrite et suggèrent que ces recommandations et cet avis ne sont pas appliqués. Toutefois, dans le cadre de ce travail, il n'est pas possible de vérifier si les prescriptions observées de rosuvastatine sont consécutives ou non à un premier traitement médicamenteux avec une autre molécule.

[16] La présentation détaillée des résultats sur la population T1, T2 et en prévention secondaire est disponible en annexe 10.

3.4 Synthèse concernant les patients en prévention primaire associant des FDR CV mais sans maladie d'origine athéromateuse (Population T2)

La population T2 représente les patients en prévention primaire avec au moins un FDR (dyslipidémie et/ou autres FDR) mais sans pathologie cardiovasculaire d'origine athéromateuse. En 2007, elle concernait 191 797 patients suivis chez les cardiologues libéraux et 3 167 522 patients suivis chez les médecins généralistes (données extrapolées).

L'analyse de cette sous-population a révélé qu'un quart des patients chez les cardiologues libéraux et 14% chez les médecins généralistes étaient traités même en l'absence de dyslipidémie et qu'ils associaient 1 ou 2 FDR pour 67% d'entre eux suivis par les cardiologues libéraux et 48,2% d'entre eux chez les médecins généralistes. En présence de dyslipidémie, l'HTA et l'âge étaient les principaux facteurs de risque associés, quel que soit le prescripteur et le nombre de FDR en présence identifiés.

L'atorvastatine, essentiellement à 10 mg, reste la molécule privilégiée par les prescripteurs (environ 30% des prescriptions) suivie majoritairement de la pravastatine (20 mg) chez les cardiologues (21% des prescriptions) et de la simvastatine 20 mg ou de la pravastatine 20 mg chez les médecins généralistes (chacune 21% des prescriptions). Les médecins généralistes comme les cardiologues prescrivent peu la fluvastatine mais le plus souvent à 80 mg. Comme dans la population T1, les médecins généralistes prescrivent plus de génériques que les cardiologues libéraux (jusqu'à deux fois plus de prescriptions).
La hiérarchie des molécules prescrites est cohérente avec les AMM dans la mesure où les trois premières molécules prescrites ont fait la preuve de leur efficacité dans la population primaire à haut risque CV avec ou sans dyslipidémie. Pour autant, la pravastatine et la simvastatine qui disposent d'une ASMR I et d'une forme générique sont moins prescrites que l'atorvastatine. Sa place dans l'ensemble des prescriptions pourrait s'expliquer par le fait que l'hypertension est le FDR le plus fréquent dans cette population et que l'atorvastatine dispose d'un essai spécifique sur l'HTA (ASCOTT) ayant conduit à une ASMR II. Enfin elle est moins chère en France que les génériques de la pravastatine et de la simvastatine 40 mg.
La place de la rosuvastatine dans les prescriptions totales était moins élevée que dans la population T1 mais cette molécule concernait tout de même 16% des patients alors qu'elle ne dispose d'aucune indication validée dans l'AMM en prévention primaire. Toutefois, notre analyse ne permet pas de savoir si les patients traités par rosuvastatine étaient hypercholestérolémiques ou non (son emploi chez les patients hypercholestérolémiques pourrait se justifier mais pas chez les patients non hypercholestérolémiques)

Les prescriptions de statines et d'un autre hypolipémiant concernaient peu de patients (de 1,4 à 5,6 % selon les statines et les prescripteurs), étaient systématiquement des associations statines/ézétimibe et statines/fibrates (association déconseillée) et prescrites respectivement en général environ 5 ou 2 mois sauf pour les prescriptions de rosuvastatine ou de pravastatine des patients suivis chez les cardiologues libéraux.

Quelle que soit la molécule et le prescripteur, 71% à 92 % des patients n'ont eu aucune modification thérapeutique (posologie et/ou molécule et/ou autre hypolipémiant) dans l'année d'observation. Ce sont les patients traités par rosuvastatine et par fluvastatine qui sont le plus concernés par le changement thérapeutique (respectivement 14% et 24,4% des patients sous rosuvastatine suivis chez les cardiologues libéraux et chez les médecins généralistes ont changé de statine ou de classe d'hypolipémiant au cours de l'année) sans qu'il soit possible d'en connaitre les raisons.

Au final, les pratiques de prescriptions en termes de molécule et de dosage étaient assez homogènes dans cette population associant des FDR CV entre médecins généralistes et cardiologues libéraux avec une part plus importante de prescriptions de simvastatine et de molécules génériques chez les médecins généralistes. Ces pratiques étaient par ailleurs assez proches des pratiques observées dans la population T1 suggérant que la prise en charge

médicamenteuse des patients en prévention primaire soit peu différenciée suivant la présence ou non de FDR CV.

3.5 Synthèse concernant les patients en prévention secondaire

En 2007, la population en prévention secondaire représentait 1 231 889 patients chez les cardiologues libéraux et 1 411 022 chez les médecins généralistes. Ces patients pouvaient être ou non dyslipidémiques.
La majorité des patients présentait au moins un FDR (l'HTA étant la plus fréquente). Les maladies CV les plus fréquentes dans cette population étaient la maladie coronaire (angor et/ou infarctus du myocarde), l'AOMI et l'AVC.

L'atorvastatine (10 mg) dominait encore les prescriptions (32% des prescriptions quel que soit le prescripteur) bien qu'elle ne possède aucune indication validée en prévention secondaire dans l'AMM, contrairement à la pravastatine molécule la plus fréquemment prescrite après l'atorvastatine (20 à 22% des prescriptions selon le prescripteur).
La rosuvastatine concernait 15% des patients malgré son absence d'indication validée dans l'AMM en prévention secondaire. Si l'on considère le diagnostic de dyslipidémie indépendament de la maladie athéromateuse (indication biologique), la prescription d'atorvastatine ou de rosuvastatine pourrait se justifier. Cependant, chez 30 à 40 % des patients traités par atorvastatine ou rosuvastatine, aucun diagnostic lipidique n'était associé à la maladie athéromateuse (patients *a priori* non hypercholéstérolémiques), par conséquent, ces deux molécules pourraient être prescrites hors AMM.
Comme dans les deux autres populations, les médecins généralistes prescrivaient plus de génériques que les cardiologues libéraux.
Les pratiques de prescriptions étaient assez similaires à celles observées dans les populations T1 et T2 malgré des profils de patients et niveaux de risque CV différents.

Enfin, à la demande du groupe de travail, une requête complémentaire a permis de rechercher les patients classés en prévention secondaire dans le panel Thalès en 2007 suivi par les médecins généralistes (selon les pathologies définies précédemment). Il ressort de cette requête que 39,5% des patients suivis par les médecins généralistes n'ont pas été traités par statines entre 2006 et 2008 alors qu'il constituent une population à haut risque CV.

4 L'EGB du Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie : analyse des dispensations sur 3 ans (2006-2008)

4.1 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était d'analyser les caractéristiques actuelles de prise en charge par traitements médicamenteux hypolipémiants au travers des soins remboursés aux patients et de les comparer, lorsque cela était faisable, aux recommandations Afssaps de 2005 et aux avis de la commission de transparence (CT).

4.2 Origine, structure et limites des données de l'EGB

4.2.1 Rappel sur le Système d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM)

Le SNIIR-AM est un système d'information médicalisé, mis en œuvre par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie à compter du 1er janvier 2004 en application de l'article L 161-28-1 du code de la Sécurité sociale. L'entrepôt SNIIR-AM comprend l'exhaustivité des données de remboursements sur une durée de trois ans pour l'ensemble des régimes obligatoires, individualisées par patient anonyme et qui portent sur la médecine de ville et les établissements de santé privés ou médico-sociaux.

4.2.2 L'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)

La création et l'utilisation de l'EGB sont réglementées par l'arrêté ministériel du 20 juin 2005 relatif à la mise en œuvre du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie, qui a prévu une durée de conservation des données de vingt ans au-delà de l'année en cours.
Les patients de l'échantillon proviennent d'une sélection au 1/97° de la population du régime général *stricto sensu.* Les prestations des patients de l'EGB proviennent de l'entrepôt du SNIIR-AM. La base de données comprend les prestations prescrites, délivrées et remboursées.

► Limitations des analyses dues aux informations disponibles dans le SNIIR-AM

- Les bases de données ne disposent d'aucun résultat d'examen, biologique, radiologique ou autres examen complémentaire.
- En ce qui concerne le bénéficiaire, seuls, l'âge, le sexe et les diagnostics établis pour l'exonération du ticket modérateur (ALD, invalidité, maladie professionnelle, accident du travail) ou lors d'hospitalisation dans le domaine privé sont disponibles. Pour cette raison, les populations définies à partir des diagnostics sont sous-estimées.
- La consommation de soins ne concerne que les soins remboursés. Il n'y a donc pas de possibilité d'analyse de l'automédication, de l'observance, ni du respect des prescriptions médicales (examens para-cliniques ou biologiques par exemple) par le patient.
- Par ailleurs, nous avons été factuels dans l'énoncé des résultats de cette analyse car nous ne disposions d'aucune information permettant d'interpréter l'état des pratiques actuelles. De plus, s'agissant d'une étude rétrospective observationnelle, aucune relation de causalité n'a pu être envisagée.

► Limites et possibilités par rapport aux recommandations de l'Afssaps

Les principales recommandations sur la prise en charge thérapeutique des dyslipidémies sont résumées précédemment dans ce document.
Les données de l'EGB permettent de déterminer si un bilan lipidique a été effectué ou des transaminases réalisées. Néanmoins, en l'absence de résultats, il n'est pas possible de déterminer si la VCB en termes de LDL-c, avait été justement évaluée et/ou atteinte.
Concernant le risque cardiovasculaire : l'âge, le sexe, l'existence d'un traitement médicamenteux antidiabétique, anti-agrégant plaquettaire, anti-angoreux, antihypertenseur et certaines des affections dont souffre le patient[17] sont disponibles. Mais les informations sur le statut tabagique, le BMI ou l'activité physique ne le sont pas.
Concernant les traitements médicamenteux par statines, il est possible de déterminer à la fois la molécule et le dosage, mais pas les posologies prescrites.

- Pour des raisons de lisibilité, nous avons décrit les patients comme « consommant » s'ils avaient eu un achat remboursé de médicament durant au moins trois mois consécutivement. Il va de soi que cela ne présume en rien de l'observance réelle du traitement médicamenteux. De même, pour éviter les redites, nous avons parfois parlé de prescriptions ; il convient de rappeler qu'il s'agit toujours d'achats remboursés à partir d'une prescription et non de l'analyse de la prescription sur une ordonnance.
- En l'absence de la disponibilité des résultats du bilan lipidique et en l'absence de diagnostic par les médecins traitants nous ne pouvions pas savoir si les personnes traitées l'étaient pour dyslipidémie ou seulement selon le risque cardiovasculaire.

[17] Seulement si celles-ci ont fait l'objet d'une déclaration par le médecin conseil de l'assurance maladie et ce dans le cadre de la prise en charge à 100% pour affection longue durée (ALD), invalidité, maladie professionnelle ou encore accident du travail

4.3 Définition des populations

4.3.1 Populations sélectionnées

La population initiale était celle des patients de 18 ans ou plus, vivants au 31/12/2008, pour laquelle, au moins une boite d'hypolipémiant avait été remboursée entre le 1° janvier 2005 et le 31 décembre 2008.
La population d'analyse, issue de la population initiale, concernait les patients ayant acheté une boite de statine pendant au moins trois mois consécutifs, et dont le premier achat était situé entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2008. Il s'agissait donc de la population en initiation de traitement médicamenteux sur cette période d'analyse.
L'analyse a été étendue à l'année 2005 pour étudier la fréquence de délivrance d'autres hypolipémiants que les statines ainsi que la fréquence de remboursement des bilans lipidiques avant l'initiation du traitement par statines.

4.3.2 Définition des principaux facteurs de risque cardiovasculaires

► Patient diabétique

Le patient était considéré comme diabétique s'il avait eu un diagnostic de diabète de type 1 ou 2 déclaré en ALD au 31/12/2008 et/ou s'il avait eu un traitement médicamenteux antidiabétique oral ou injectable pendant au moins trois mois consécutifs entre le 1° janvier 2005 et le 31 décembre 2008.

► Patient hypertendu

Les bêtabloquants, IEC, ARAII et inhibiteurs calciques sont des médicaments qui peuvent à la fois être prescrits pour l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque et/ou la maladie coronaire. Afin de sélectionner au mieux des patients hypertendus sans insuffisance cardiaque ou maladie coronaire, nous avons éliminé de la population traitée par antihypertenseurs (Bêtabloquants, IEC, ARAII, inhibiteurs calciques, diurétique, alpha bloquants et centraux) les patients avec une insuffisance cardiaque et ceux en prévention secondaire déclarés dans le cadre du 100% de l'assurance maladie.

► Age et sexe

Nous avons également pris en compte les facteurs de risque cardiovasculaires en fonction de l'âge et du sexe en considérant comme un facteur de risque à part entière, les hommes s'ils étaient âgés de 50 ans ou plus et les femmes si elles étaient âgées de 60 ans et plus.

4.3.3 Statut de prévention primaire et secondaire

► Population en prévention secondaire (PS)

Les patients souffrant d'une affection athéromateuse à type d'angor, d'IDM, de maladies vasculaires avérées (AVC, AIT, AOMI) ou ayant eu une revascularisation[18] ou un traitement médicamenteux antiangoreux[19] pendant au moins trois mois consécutifs entre le 1° janvier 2005 et le 31 décembre 2008 étaient déclarés en prévention secondaire.

► Population en prévention primaire (PP)

Par défaut, les patients qui n'étaient pas en prévention secondaire, étaient considérés en prévention primaire sans qu'il soit possible de vérifier formellement ce statut. En conséquence, les patients en prévention primaire ne l'étaient que « de façon probable ».

[18] Les codes CIM10 utilisés pour sélectionner ces patients sont donnés en annexe 11 (Tableau N°21)
[19] Les codes CIP ou les classes ATC des médicaments sélectionnés sont donnés en annexe 11 (Tableau N°22)

Dans cette population classée en prévention primaire, trois sous-populations ont été identifiées selon les données disponibles dans l'EGB :

1. les patients sans facteur de risque cardiovasculaire (c'est à dire non diabétiques et non hypertendus et (hommes < 50 ans ou femmes < 60 ans) [PP0]
2. les patients avec au moins un des trois facteurs de risque cardiovasculaires parmi les suivants : diabète ou hypertension artérielle ou (hommes ≥ 50 ans /femmes ≥ 60 ans) [PP1]
3. les patients avec au moins deux des trois facteurs de risques cardiovasculaires précédemment cités [PP2]

4.4 Méthodes et définitions

Il a été nécessaire de définir un certain nombre de paramètres permettant de tenir compte des consommations semblant « aberrantes ». Ces définitions ont été faites de manière intuitive par les auteurs et sont décrites ci-après.

4.4.1 Definition de la « consommation » de médicaments

Le patient « consommant » en termes de médicaments était défini par l'achat pendant au moins trois mois consécutifs (nombre cumulé de jours ≥ 90 j selon les dates d'achat) de la spécialité pharmaceutique concernée (antidiabétique, antiagrégant, anti-angoreux, antihypertenseur, autre hypolipémiant).
Les autres molécules hypolipémiantes remboursées n'ont pas été précisées dans ce travail, et seule la séquence de dispensation par rapport au début de la consommation de statine a été décrite (avant ou après l'initiation de la statine).

4.4.2 Définition de la « consommation » des statines

► Initiation de traitement

Le patient était déclaré en initiation de traitement médicamenteux s'il n'avait eu aucun autre achat de statine dans les 12 mois précédant le premier achat enregistré.

► Patients « consommant» une statine

Un patient « consommant » une statine était défini par l'achat pendant au moins trois mois consécutif (nombre cumulé de jours ≥ 90 jours) et/ou si la dispensation de comprimés était de 3*28 (84) au minimum (en se basant sur une posologie théorique de 1 comprimé par jour). La période d'observation se situait entre le 1°janvier 2006 e t le 31 décembre 2008.

► Modifications thérapeutiques

- La modification de molécules était définie par le changement de molécule d'une date de délivrance à la suivante et le nombre de modifications a été comptabilisé.
- Les modifications de dosages étaient prises en compte seulement en l'absence de modification de molécules, et selon le principe suivant : le dosage dispensé à la date D1 et à D2, la date suivante, était calculé en multipliant le nombre de comprimés de la boite par la dose du médicament par le nombre de boites délivrées. En cas de changement de dosage entre ces deux dates, et si la valeur absolue du rapport (D2-D1)/D1 était augmentée d'un tiers (0,33), alors il était considéré qu'un changement de dosage avait eu lieu.

Les modifications de dosages et de molécules ont été recherchées uniquement chez les patients consommants.

► **Arrêt définitif de traitement**

Le patient a été déclaré en arrêt définitif s'il était consommant et si la dernière quantité dispensée ne permettait pas un traitement continu jusqu'à la date de fin de suivi, le 31/12/2008.

4.4.3 Réalisation de bilans lipidiques antérieurement à la première dispensation de statine

La définition suivante ne s'applique qu'aux patients en initiation de traitement médicamenteux.
Le patient avec un EAL, ou un dosage d'une apolipoproétine A1 et d'une apolipoproétine B, ou un dosage du cholestérol total et des triglycérides[20] dans les 12 mois ou plus précédant la première date de dispensation d'une boite de statine, était considéré comme ayant eu un bilan lipidique avant sa première délivrance de statine.

4.4.4 Surveillance du traitement

La définition suivante ne s'applique qu'aux patients en initiation de traitement médicamenteux.
Selon les recommandations de l'Afssaps, la surveillance doit débuter entre 1 et 3 mois par un contrôle des transaminases. Nous avons recherché si ce dosage (ASAT et/ou ALAT) avait été effectué dans ce délai.

4.4.5 Méthodologie statistique

Cette analyse est descriptive et a été réalisée à l'aide du logiciel SAS® V9.1. Les patients de l'échantillon sélectionnés pour cette étude représentaient un sous-échantillon de l'échantillon généraliste des bénéficiaires, puisqu'il s'agissait de patients sélectionnés en 2005 avec une consommation de soins qui a pu être suivie sans interruption entre 2005 et 2008. L'échantillon sur lequel les analyses ont été effectuées est, par conséquent, un échantillon non représentatif de la population française. Pour les extrapolations à la population française, les chiffres sont donnés à titre indicatifs. En effet, nous prenons comme hypothèse que la consommation du bien étudié (ici l'achat de médicaments hypolipémiants) est comparable au sein de tous régimes d'assurance maladie obligatoire (CNAMTS, y compris les sections locales mutualistes, le RSI et la MSA). Les données en notre possession ne nous permettent pas d'infirmer ou de confirmer cette hypothèse.
Les données qualitatives sont décrites en termes de nombre absolu et de pourcentage rapporté à l'effectif de la population ou sous-population analysée. Les intervalles de confiance à 99% sont calculés, soit de façon asymptotique ($\sqrt{(p_o*q_o/n)}$, soit selon la méthode exacte de Clopper-Pearson dans le cas de petits effectifs. Les données quantitatives sont décrites en termes de moyennes et d'intervalle de confiance à 99%($\pm$ 2,58*écart-type/$\sqrt{n}$)). Aucun test de comparaison n'est mené, néanmoins l'analyse des intervalles de confiance permet de savoir si les différences observées sont significatives (au risque 1%) ou non sur le plan statistique.

4.5 Synthèse des résultats et discussion

4.5.1 Populations étudiées

Plus de 46 000 (46 387) patients adultes pour qui, au moins une boite d'hypolipémiant a été délivrée entre le 1° janvier 2005 et le 31 décembre 2008 (population initiale) ont été sélectionnés pour cette étude, soit 11% des 417 961 patients de l'EGB dont le suivi de consommation était possible jusqu'en 2008. Extrapolé à la population française[21], cela représentait 6 868 236 individus [6 633 107 - 7 097 177]. D'après nos estimations réalisées à partir de l'enquête Mona Lisa, 12 millions de personnes âgées de 35 à 64 ans, traitées ou non, présentaient des anomalies lipidiques et l'hypercholestérolémie pure ou mixte concernait 9,1 millions de personnes. Cependant, la population de l'étude EGB était plus âgée que celle de l'étude Mona-Lisa car elle

[20] Cette distinction a été faite pour définir le terme « ou équivalent à l'EAL » de la recommandation Afssaps 2005.
[21] Population INSEE au 1° janvier 2008

comportait plus de 40% de patients de plus de 65 ans. Les résultats n'étaient donc pas strictement comparables entre ces deux études. Selon Gilbert {Gilbert, 2006 2589 /id}, la dyslipidémie traitée ou non atteignait 10 millions d'individus en France à cette période.
La population d'analyse, c'est à dire celle des patients en initiation de traitement médicamenteux et consommant une statine pendant plus de trois mois consécutifs était composée de 11 123 patients soit 23,98 % [23,47% - 24,49%] de la population initiale, représentant 2,7% [2,3% - 3,1%] de la population de l'EGB. Extrapolé à la population générale de 2008, 1 645 902 [1 402 335 - 1 889 468] personnes en initiation de traitement médicamenteux entre 2006 et 2008 avaient eu une consommation de statine de trois mois au plus.
La population initiale était âgée en moyenne de 64,9 ans [64,8 – 65,0] en 2008, avec une égale proportion d'hommes (50,35% [49,75% - 50,95%] et de femmes (49,65% [49,05% - 50,25]). Les résultats étaient similaires dans la population d'analyse.

Au total, d'après ces constatations, sur les 10 à 12 millions de personnes présentant une dyslipidémie en 2005, 6,5 à 7 millions avaient eu au moins une fois un médicament hypolipémiant remboursé entre 2005 et 2008 et 1,4 à1,9 millions avaient débuté leur traitement médicamenteux entre 2006 et 2008 et l'avaient poursuivi pendant au moins trois mois.

4.5.2 Molécules remboursées

Selon les recommandations de l'Afssaps 2005, toutes les statines, excepté la rosuvastatine, sont recommandées en première intention dans l'hypercholestérolémie pure ou mixte.
Dans notre échantillon, quatre molécules étaient dispensées en première intention chez 70% des patients de la population d'analyse :

- l'atorvastatine 10 mg, concernait 21,2% [20,2% - 22,2%] des patients,
- la rosuvastatine 5 mg, 21,7% [20,7% - 22,7%]),
- La simvastatine 20 mg, 14,4% [13,6% - 15,3%],
- La pravastatine 20 mg, 13,3% [12,5% - 14,1%]).

Selon les avis de la Commission de la Transparence (CT), la pravastatine apportait une amélioration importante du service médical rendu (ASMR I) lors de la présence d'au moins un facteur de risque en prévention primaire. Or, selon nos résultats la pravastatine était l'une des moins prescrites dans les sous-populations en prévention primaire.
De même, selon la CT, la simvastatine 40 mg et l'atorvastatine 10 mg se partageaient l'ASMR I dans le cadre de l'association d'un diabète et d'une HTA qu'il y ait ou non hypercholestérolémie. Dans notre étude, l'atorvastatine 10 mg était dispensée en première intention chez 30% des patients avec au moins deux FDR parmi l'hypertension artérielle, le diabète, l'âge ou le sexe, suivie par la rosuvastatine 5 mg délivrée chez 18% des patients. La simvastatine 40 mg n'était dispensée que dans 2% des cas.
Concernant l'angor ou le post infarctus (prévention secondaire), seules la simvastatine et la pravastatine ont une indication validée dans le cadre des AMM, alors que, dans notre étude l'atorvastatine 40 ou 80 mg était délivrée dans plus de 60% des cas d'IDM.

Au final, concernant la prévention du risque cardiovasculaire, les avis de la commission de la transparence n'étaient pas suivis des faits dans la pratique médicale.

4.5.3 Examens biologiques

Sur le plan biologique, on notait, lors des initiations de traitement médicamenteux, l'absence de bilan lipidique ou de son équivalent dans 9,6% [8,9% - 10,3%) des cas dans l'année précédant la première délivrance de statine. L'absence de bilan lipidique ne signifiait pas qu'il n'y en avait pas eu. En effet, pour une part difficile à apprécier, le bilan lipidique n'avait pas été enregistré dans le système d'information de l'assurance maladie, soit parce qu'il avait été réalisé en hôpital public, soit dans des institutions ou l'information individuelle n'était pas disponible. Néanmoins, ce biais était supposé être aléatoirement réparti entre les différentes sous-populations.
Sur l'existence des bilans lipidiques, notre étude n'a pas révélé de différence entre les différentes sous-populations en prévention primaire. En revanche, il existe une différence entre la prévention primaire (absence de bilan lipidique préalablement à l'achat de la première statine dans

respectivement 6,5%, 8,0% et 7,6%) et la prévention secondaire (où la proportion de patients sans bilan lipidique était proche de 20% (19,8% [17,6% - 22,3%]).
Ceci pourrait indiquer une tendance chez les prescripteurs à se baser sur le risque cardiovasculaire pour établir leur prescription de statine en prévention secondaire.
En conclusion, les recommandations sur le dépistage de la dyslipidémie lors de la première prescription de statine étaient donc relativement bien suivies en prévention primaire, moins en prévention secondaire.

Enfin du point de vue de la surveillance biologique, le dosage des transaminases était recommandé systématiquement dans les trois mois qui suivaient la mise en route du traitement médicamenteux par l'Afssaps. Chez 43% des patients un dosage des transaminases était effectué entre 1 à 6 mois après la date de début d'achat de la statine, avec une absence totale de dosage dans 23% des cas et un dosage avant le premier achat de statine dans près d'un tiers des cas.

Pour conclure, les recommandations sur le suivi biologique de la première prescription de statine étaient donc partiellement suivies.

4.5.4 Arrêts de traitement

Dans la population initiale, la proportion de patients ayant arrêté[22] leur statine au bout de trois mois était cinq fois plus élevée en prévention primaire sans facteur de risque (23,4% [22,5% – 24,4%]) qu'en prévention secondaire 4,6% [4,1% – 5,2%].
Chez les patients « consommant» en initiation de traitement médicamenteux (population d'analyse), les arrêts de traitement médicamenteux étaient également deux à trois fois plus fréquents en prévention primaire sans facteur de risque (37,1% [33,7% - 40,6%]) qu'en prévention secondaire (12,5% [10,6% - 14,5%]).

Pour conclure, la consommation des statines était moins régulière dans les populations en prévention primaire que pour les patients en prévention secondaire.

4.5.5 Modifications thérapeutiques

Les changements thérapeutiques de molécules étaient plus fréquents chez les patients en prévention secondaire (25%) que chez les patients en prévention primaire (18 ou 19%). Les changements de dosages, lorsque la molécule était maintenue étaient également plus fréquents en prévention secondaire (26%) qu'en prévention primaire (15% à 17%).

Ceci, combiné aux résultats sur les dosages des molécules prescrites, pouvait laisser penser que les recommandations de l'Afssaps sur l'utilisation des faibles dosages initiaux et augmentation progressive des doses étaient relativement bien suivies.

4.5.6 Autres hypolipémiants

La dispensation d'autres hypolipémiants était observée chez 27% des patients de la population d'analyse. Le début de consommation d'autres hypolipémiants était antérieur au début de la statine dans 19% des cas, avec une nette prédominance dans la sous-population d'analyse en prévention primaire avec deux FDR (23% [22 – 25%]) pour 10%(PP0) à 18,5%(PS) pour les autres populations.
D'après l'Afssaps 2005, les associations d'hypolipémiants se justifient chez les patients à haut risque CV en deuxième intention, la prescription d'un autre hypolipémiant en première intention devant être réservée aux patients avec hypertriglycéridémie, LDL-c<1g/l, et HDL-c<0.4-0.5)g/l.
D'après l'étude MONICA {Ferrières, 2009 2474 /id} l'hypertriglycéridémie pure concernait 2,4% de la population des 35-64 ans alors que la prévalence de l'hypercholestérolémie était de 36,9% [IC 95% : 35,3 – 38,4] dans cette même tranche d'âge.

[22] Sur l'observation des dates de dispensations

Ainsi, il semble que les recommandations n'étaient pas appliquées *stricto sensu*. Il y a bien association en cas de haut risque cardiovasculaire, mais les autres hypolipémiants étaient débutés avant la mise sous statine.

4.5.7 Risque CV dans l'échantillon

Sur le plan du risque cardiovasculaire, en combinant l'approche médicamenteuse et l'approche diagnostique accessible lors de la demande de prise en charge à 100% par l'assurance maladie, nous avons pu déterminer de façon « probabiliste » l'appartenance d'un patient à un groupe de risque cardiovasculaire.
Globalement, ces critères ont permis de sélectionner une population en prévention secondaire[23] plus âgée de 10 ans et plus masculine que celle définie en prévention primaire, ce qui est cohérent avec ce qui était connu du profil en termes d'âge et de sexe des populations en prévention secondaire cardiovasculaire.
Ces derniers représentaient 19 % de la population initiale et 18% de la population d'analyse. Cette proportion était logiquement sous-estimée car les diagnostics des praticiens de ville n'étaient pas enregistrés dans l'EGB et les diagnostics des pathologies en ALD[24] étaient eux-mêmes sous-déclarés. Néanmoins, parmi les 4 735 sujets de l'étude Mona-Lisa, 16,7% étaient considérés à haut risque cardiovasculaire. Ce taux est proche de celui retrouvé dans l'EGB.

4.6 Conclusion

- Près de 7 millions de personnes ont eu un achat d'hypolipémiant entre janvier 2005 et décembre 2008.
- Deux populations ont été analysées, équivalentes en termes d'âge (62 ans en moyenne en 2005) et de sexe (sexe ratio proche de 1) : 1) la population ayant eu une dispensation d'au moins une statine entre le 1° janvier 2006 et le 31 décembre 2008 (population initiale) et 2) la population d'analyse issue de la première ne retenant que les patients en initiation de traitement médicamenteux.
- Les données de l'EGB ne permettaient pas de savoir quelle était la VCB, en termes de LDL-c, à atteindre et si elle avait été atteinte était l'objectif, ni si celui-ci avait été atteint.
- Concernant le dépistage de la dyslipidémie, moins de 10% des patients en initiation de traitement médicamenteux n'avaient pas eu de bilan lipidique remboursés en ville ou à l'hôpital privé dans l'année précédant la première prescription.
- Concernant la surveillance biologique, seuls 43% des patients avaient eu un dosage des transaminases au cours des six premiers mois suivant la première prescription de statines, comme recommandé par l'Afssaps (2005).
- Sur le plan des molécules prescrites, l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg dominaient l'ensemble de l'arsenal thérapeutique.
- Les recommandations Afssaps 2005 étaient respectées en ce qui concerne le renforcement de la thérapeutique médicamenteuse en fonction du risque cardiovasculaire mais elle ne l'étaient pas sur le plan des molécules utilisées ni sur la séquence de prescription entre statines et autres hypolipémiants.
- Concernant le début de traitement médicamenteux, celui-ci était la plupart du temps initié aux dosages recommandés.
- Le taux d'arrêt de traitement par statines était assez conséquent avec 13,5% [13,0% – 13,9%] d'achat de statine de moins de trois mois sur la population initiale. Pour la population en initiation de traitement, 22,2% des patients ont arrêté leur traitement médicamenteux par statines avec une grande différence entre prévention primaire (37% en PP0, 29% en PP1 et 19% en PP2) et prévention secondaire pour laquelle la proportion d'arrêts était nettement plus faible (12,5% [10,6% - 14,5%]).

[23] soit d'après une maladie déclarée dans le cadre de la prise en charge à 100% par l'assurance maladie, soit, sur la base d'une délivrance d'un traitement anti-angoreux spécifique pendant plus de 3 mois consécutifs
[24] Affection longue durée, l'un des mécanismes de prise en charge à 100% de l'assurance maladie

5 Mise en perspective des résultats des trois bases de données

L'analyse de trois échantillons de populations à partir de trois BDD différentes a pour but de d'analyser les pratiques des médecins de ville en matière de prescriptions par statines au regard des recommandations Afssaps 2005, des AMM et des avis de la commission de transparence les plus récents

5.1 Description des populations

5.1.1 Profil des prescripteurs

En 2007, près de 19 millions (18 962 401) d'actes de consultations ayant conduit à des prescriptions de statines ont été réalisés en France (hors DOM-TOM et Corse [données EPPM-IMS]).
Dans l'EPPM, 93% des prescriptions, correspondant à environ 5,6 millions de patients d'après le panel Thalès, étaient réalisées par les médecins généralistes en 2007 (environ 7% par les cardiologues libéraux) .
La prescription d'hypolipémiants étant principalement réalisée par les médecins généralistes, la comparaison des données de ces trois bases a été centrée sur ces prescripteurs.

5.1.2 Age

Qu'il s'agisse de Thalès ou de l'EGB, l'âge moyen de la population est de 65 ans avec environ 90% de plus de 50 ans. Ces données sont cohérentes avec celles issues de l'EPPM où 83% des prescriptions ont été effectuées chez des patients de 55 ans ou plus.

5.1.3 Comorbidité et risque cardiovasculaire

Dans le panel Thalès, 24% des patients ont été diagnostiqué diabétiques. Dans l'EGB, les patients diabétiques représentent 23% des patients mais cette proportion ne concerne que les patients traités.
Dans le panel Thalès, 62,5% des patients ont eu un diagnostic d'hypertension traitée ou non. Dans l'EGB, 71% des patients étaient traités par un médicament antihypertenseur (seuls les patients traités sont pris en compte dans l'EGB, s'agissant de données de remboursement).

Dans le panel Thalès, 29% des patients étaient classés en « prévention secondaire » et ils étaient 19% dans l'EGB[25]. En effet, les diagnostics ne sont enregistrés dans l'EGB qu'en cas d'exonération du ticket modérateur (prise en charge en ALD), sans garantie d'exhausitivité[26].

5.2 Type de molécules

Quelle que soit l'année, ou la base de données étudiée, la molécule la plus prescrite, la plus achetée ou la plus remboursée est l'atorvastatine (Cf. Tableau 6). En 2007, elle représentait 30% du volume de prescriptions dans l'EPPM, et 31% dans le panel Thalès. En initiation de traitement, environ 33% des patients de l'EGB (période 2006-2008) et du panel Thalès (nouveaux patients en 2007) étaient sous atorvastatine.

La rosuvastatine représentait la deuxième molécule prescrite ou remboursée dans le panel Thalès (20,6%) et l'EGB (25,5%). La différence observée pourrait en partie s'expliquer par le fait que les

[25] Soit d'après une maladie déclarée dans le cadre de la prise en charge à 100% par l'assurance maladie, soit, sur la base de la délivrance d'un traitement anti-angoreux spécifique pendant plus de 3 mois consécutifs
[26] En effet, il est courant que le médecin traitant ne demande pas d'extension d'ALD pour un patient déjà en ALD : par exemple, un patient en ALD pour diabète, qui fait un AIT, n'aura pas de nouvelle demande d'ALD pour ce diagnostic. Inversement, lors de la découverte d'un diabète à l'occasion d'un AIT, le diagnostic d'AIT sera rapporté mais pas celui de diabète.

initiations de traitement dans l'EGB incluent l'année 2008, année au cours de laquelle la prescription de rosuvastatine a augmenté de plus 21% selon les données de l'EPPM (annexe 9).
Les résultats issus des trois bases de données sont globalement concordants avec une domination de l'atorvastatine et de la rosuvastatine.

Tableau 6. Proportion de patients en initiation de traitement par molécule dans l'EGB (2006-2008) et de nouveaux patients mis sous statine par un médecin généraliste dans le panel Thalès (2007)

	% nouveaux patients 2007 Thalès	% des patients en initiation de traitement entre 2006 et 2008 sur l'EGB
1ere molécule	atorvastatine (32,7%)	atorvastatine (33,1%)
2è molécule	rosuvastatine (20,6%)	rosuvastatine (25,5%)
3è molécule	simvastatine (19,0%)	simvastatine (18,6%)
4è molécule	pravastatine (17,8%)	pravastatine (18.5%)

5.3 Respect des recommandations

En 2005, l'Afssaps indiquait que dans l'hypercholestérolémie pure ou mixte, toutes les statines, hormis la rosuvastatine, étaient indiquées en première intention, la rosuvastatine ne devant être prescrite qu'en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres statines. Le dernier avis de la transparence (avril 2009) sur la rosuvastatine indique qu'en l'état actuel des connaissances, pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines ayant démontré un bénéfice clinique. Pourtant, les données du panel Thalès comme celle de l'EGB indiquent que la rosuvastatine était, jusqu'à présent, la deuxième molécule la plus prescrite. Ces résultats ne sont pas strictement superposables à ceux de l'EPPM où la rosuvastatine arrive en troisième position du nombre de molécules prescrites en 2008. Mais dans cette dernière analyse, il s'agit d'un volume de prescriptions et non d'un nombre de patients.
Lors des initiations de traitement, les dosages prescrits (achetés ou remboursés) sont, en général, les plus faibles.

5.4 Suivi biologique

Dans le panel Thalès, environ 30% des patients en prévention primaire et 21% des patients en prévention secondaire ont eu une prescription d'un bilan lipidique dans l'année précédant le début de traitement. Il est à noter que ces bilans lipidiques peuvent avoir été initialement prescrits à l'hopital.
Dans l'EGB, un peu plus de 90% des patients ont eu leur premier bilan lipidique (essentiellement EAL) dans l'année précédant le premier achat de statine (93,5% des patients en prévention primaire sans facteur de risque cardiovasculaire, et 80% des patients en prévention secondaire).
Néanmoins les examens biologiques sont renseignées de manière hétérogène selon les bases de données.

5.5 Conclusion

Les résultats issus des trois bases de données sont globalement concordants en ce qui concerne les pratiques comparées aux recommandations Afssaps, aux AMM et aux avis de la CT. Les analyses ont toutes révélé des écarts à la pratique de prescription par rapport aux recommandations et aux AMM concernant les types de molécules prescrites (domination de l'atorvastatine et de la rosuvastatine).

Pour une observation complète et rigoureuse des pratiques, il aurait fallu raisonner en termes de résultats et vérifier si les objectifs thérapeutiques en termes de LDL- c avaient été atteints. Aucune des trois bases de données analysées ne permet de procéder à cette évaluation.

Hypolipémiants, mortalité toutes causes et prévention CV

1 Recommandations internationales : mise à jour depuis 2005

Afin de ne pas altérer le sens des recommandations, les synthèses ci-dessous reprennent précisément les termes[27] et unités de mesure (g/l ou mmol/l) qui y sont mentionnés.

1.1 Prévention cardiovasculaire globale

1.1.1 Place des statines

Concernant la prévention CV, le NICE {National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006 56 /id}, le SIGN {Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007 51 /id} et l'ESC {Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies, 2007 950 /id} ont considéré les statines au cœur du traitement hypolipémiant en prévention primaire comme secondaire.
Ainsi, le NICE recommandait l'utilisation des statines, sans distinction :

- en prévention primaire chez les patients avec un risque CV> 20% à 10 ans, calculé à partir d'outils validés (sans plus de précision),
- en prévention secondaire chez tous les patients atteints de maladie CV.

Pour le SIGN {Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007 51 /id} :

- Chez les patients à haut risque CV (âgés de plus de 40 ans avec un risque CV> 20 % à 10 ans calculé à partir du modèle de Framingham mais sans maladie CV), le traitement par simvastatine 40 mg/j est recommandé (Grade A).
- Chez les diabétiques de plus de 40 ans avec dyslipidémies mixtes et un LDL-c augmenté, les statines représentent le traitement de choix (Grade A).
- En prévention secondaire, un traitement par statines à plus fortes doses (non précisées dans la recommandation) peut être envisagé (Grade B) avec une valeur cible de CT < 5 mmol/l

Pour l'ESC {Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies, 2007 950 /id}, le traitement par statine est recommandé chez les patients à haut risque cardiovasculaire : patients avec maladie cardiovasculaire avérée ou diabétiques ou patients ayant un risque supérieur à 5% à 10 ans (modèle Score).

Enfin, l'agence d'évaluation belge {De Laet, 2007 50 /id} a été très nuancée sur l'intérêt des statines en prévention primaire en précisant que l'inclusion dans les études d'environ 18% de patients en prévention secondaire et 34% de diabétiques constituait un biais potentiel. Ainsi, à son sens, le traitement par statines ne réduisait pas le risque de mortalité coronaire chez les patients indemnes de maladie CV. Les études suggéraient une réduction du risque absolu d'événements de 1 à 2% à 2 à 5 ans chez les non-diabétiques en prévention primaire et une réduction du risque relatif associé de 26%. Les données disponibles en sous-groupes suggéraient l'absence d'avantage chez les femmes.

[27] Par exemple : si les notions de « syndrome coronaire aigu », « d'IDM » et « d'angor instable » peuvent recouvrir des réalités en partie juxtaposables du fait de l'évolution de leurs définitions au cours du temps, le choix a été fait par la HAS de les distinguer comme cela a été fait dans les recommandations.

1.1.2 Autres traitements médicamenteux hypolipémiants

Seul le SIGN {Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007 51 /id} s'est prononcé sur la possibilité d'une association de statines à doses standard à une résine échangeuse d'ions ou l'ézétimibe chez les patients intolérants à de plus fortes doses de statines.
Les fibrates et l'acide nicotinique peuvent être préconisés pour le traitement des hypertriglycéridémies (> 1,7 mmol/l) et/ou les hypoHDLémies (<1 mmol/l chez l'homme et < 1,2 mmol/l chez la femme) (Grade A).

1.2 Prévention primaire

1.2.1 Prise en charge de l'hypertension artérielle

Concernant la prise en charge de l'hypertension artérielle en prévention primaire, les recommandations conjointes de l'ESC et l'ESH {Société Européenne d'Hypertension, 2007 45 /id}, ont indiqué que les patients hypertendus de moins de 80 ans sans maladie coronaire avérée mais à haut risque CV (≥ 20% à 10 ans, modèle SCORE) devaient recevoir une statine avec une valeur cible de LDL < 1,15 g/l.

1.2.2 Prise en charge du diabète de type 2

► **Place des statines**

Lorsqu'un traitement hypolipémiant doit être instauré chez le patient diabétique, les statines sont recommandées en première intention dans toutes les publications. Seul l'IQWIG {Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2006 61 /id} s'est prononcé sur le type de molécule à privilégier.

D'après l'ESC {European Society of Cardiology, 2007 47 /id}, les statines doivent être proposées aux patients diabétiques en prévention primaire avec une valeur cible de LDL-c à atteindre sous traitement de 0,97 g/l (2,5 mmol/l) – (Grade IIB).

Pour l'IQWIG {2006 61], chez les patients diabétiques avec ou sans maladie coronaire associée, la simvastatine 40 mg a montré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité totale et du nombre d'événements coronaires graves (mortalité coronaire, IDM non fatal). Chez les patients sans maladie coronaire associée, l'atorvastatine 10 mg a montré un bénéfice en termes de morbi-mortalité sur la base d'un critère combiné associant les événements cardio et cérébro-vasculaires sans qu'aucun bénéfice en termes de mortalité totale ou de mortalité coronaire n'ait été démontré.

► **Place des autres traitements médicamenteux**

Les recommandations de l'ESC {2007 47} indiquent que les données disponibles sur les fibrates sont limitées et ne remettent pas en cause le positionnement des statines en première intention chez la majorité des patients diabétiques.

1.3 Prévention secondaire

1.3.1 HTA

D'après les recommandations de l'ESC/ESH {Société Européenne d'Hypertension, 2007 45 /id}, tous les hypertendus porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée ou d'un diabète de type II doivent recevoir une statine avec une valeur cible de moins de 1,75 g/l de CT et moins de 1 g/l (2,6 mmol/l) de LDL-c voire plus bas si possible.

1.3.2 Prise en charge du diabète de type II

► **Place des statines**

Pour l'ESC {European Society of Cardiology, 2007 47 /id}, les statines sont recommandées en traitement de 1ère intention quel que soit le taux de LDL-c initial avec une valeur cible biologique à atteindre de 0,7 g/l (1,8 mmol/l) (Grade IB).

Pour l'IQWIG {Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2006 61 /id}, la simvastatine 40 mg a montré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité totale et du nombre d'événements coronaires graves (mortalité coronaire, IDM non fatal) ainsi que la fluvastatine 80 mg en termes de morbi-mortalité sur la base d'un critère combiné associant la mortalité coronaire, l'IDM non fatal et les procédures de revascularisation coronaire. Aucun bénéfice en termes de mortalité totale ou de mortalité coronaire n'a été démontré. L'atorvastatine 10 mg a montré un bénéfice sur un critère combiné associant les maladies cardio et cérébrovasculaires chez les patients présentant un diabète type II sans pathologie coronaire existante associé à un risque élevé de maladie vasculaire. Aucun bénéfice en termes mortalité totale, mortalité coronarienne, et/ou d'IDM non fatal n'a pas été démontré.

► **Place des autres traitements médicamenteux**

Pour l'ESC {European Society of Cardiology, 2007 47 /id}, les données disponibles sur les fibrates sont limitées et ne sont pas susceptibles d'impacter sur le positionnement des statines en première intention chez la majorité des patients diabétiques.

1.3.3 AOMI

► **Place des statines**

Les deux recommandations disponibles sur l'AOMI ont positionné les statines en première intention chez les patients artéritiques : le SIGN {Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006 54 /id} et l'AHA/ACC {Hirsch, 2006 41 /id}.

- Pour le SIGN, les statines sont recommandées chez les patients avec un CT > 3,5 mmol/l, (Grade A).
- Pour l'AHA/ACC, les statines sont recommandées chez les patients artéritiques avec une VCB de LDL-C < 1 g/l (Grade I B) et < 0,7 g/l (Grade IIaB) chez les patients à haut risque d'événements ischémiques.

► **Place des autres traitements médicamenteux**

Les recommandations conjointes de l'AHA/ACC {Hirsch, 2006 41 /id} indiquent que pour un taux de LDL-c normal, un taux de HDL-c bas et des TG élevés, un traitement par fibrates peut être proposé (Grade IIaC).

1.3.4 Maladies coronaires stables

► Angor stable

Chez tous les patients avec angor stable d'origine athéroscléreuse, un traitement au long cours par statines associé à l'aspirine est recommandé (Grade A) par le SIGN {Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007 52 /id}.

► Coronariens stables

Place des statines

D'après les recommandations de l'IQWIG 2006 {Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2006 61 /id}, chez les patients coronariens stables, seules la simvastatine 20 et 40 mg et la pravastatine 40 mg ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité (mortalité coronarienne, IDM non fatal et ensemble des événements cardiaques et vasculaires définis dans les études) et d'année de vie gagnée par rapport au placebo. Ce bénéfice n'a pas été démontré avec les autres statines. L'atorvastatine 80 mg a démontré un intérêt en termes d'événements cardiaque et vasculaire par rapport à l'atorvastatine 10 mg.
D'après la recommandation conjointe AHA/ASASC {Goldstein, 2006 35} de 2006 relative à la prévention primaire des infarctus cérébraux, chez les patients coronariens et chez les patients hypertendus à haut risque CV avec un taux de LDL -c normal, un traitement par statines associé à des RHD est recommandé (Grade I A).

Place des autres traitements médicamenteux

D'après la recommandation conjointe AHA/ASASC {Goldstein, 2006 35} de 2006 relative à la prévention primaire des infarctus cérébraux, chez les patients coronariens avec un HDL-c bas, un traitement par niacine ou gemfibrozil peut être proposé en association à une perte de poids, un arrêt du tabac et une reprise de l'activité physique (Grade IIaB).

► Insuffisance cardiaque

Pour l'ESC {Dickstein, 2008 2339 /id}, chez les patients âgés, avec une insuffisance cardiaque chronique symptomatique associée à une dysfonction systolique, un traitement par statines doit être envisagé pour réduire les risques d'hospitalisation (Grade IIB).

1.3.5 Syndrome coronaire aigu

Trois recommandations portant sur les populations de patients atteints de syndrome coronaire aigu ont été identifiées : celle de l'IQWIG en 2006 {Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2006 61 /id}, du SIGN en 2007 {Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007 53 /id} et celle de l'ESC en 2007 {2007 48].

Les recommandations étaient unanimes sur le fait que le bénéfice d'une administration précoce de statines, dans les 24 heures suivant le syndrome aigu n'était pas clairement établi malgré son évaluation dans 3 essais.
Ainsi l'IQWIG concluait qu'aucune réduction significative de la mortalité totale, de la mortalité coronaire, ou du taux d'IDM non fatal n'avait été observée lorsque les statines étaient administrées en phase aigue du syndrome coronarien par rapport au placebo.
En revanche, l'instauration d'un traitement par statine avant la sortie de l'hôpital était recommandée :

- SIGN : un traitement au long cours sous statines doit être instauré avant la sortie de l'hôpital (Grade B) ;
- ESC : un traitement précoce par statines (dans les 4 jours suivant l'événement) doit être instauré chez tous les patients quel que soit le taux de LDL-c initial, avec une VCB de moins de 1g/l (2,6 mmol/l) – (grade IB). Un traitement intensif initié dans les 10 jours suivant l'événement, avec une valeur cible de moins de 0,7g/l (1,8 mmol/l) est souhaitable (grade IIa-B).

Concernant le type de molécule à utiliser, l'IQWIG a indiqué que :

- La supériorité de l'atorvastatine par rapport aux autres statines n'était pas confirmée. L'efficacité de l'atorvastatine 80 mg par jour avait été démontrée sur la base d'un critère combiné dans un sous-groupe de patients avec angor instable sans sus décalage ST.
- Chez les patients avec IDM avec sus décalage ST ou angor instable, aucun bénéfice en termes de morbi-mortalité n'avait été démontré avec la simvastatine 40 à 80 mg par jour et la pravastatine 20 à 40 mg par jour par rapport au placebo.
- Aucune étude pertinente avec la fluvastatine ou la lovastatine (non commercialisée en France) n'était disponible.

1.3.6 IDM aigu

► Place des statines

D'après les recommandations de l'ESC de 2008 {ESC 2008 2338}, un traitement précoce par statines doit être instauré chez tous les patients en post IDM quel que soit le taux de cholestérol initial, avec une VCB de LDL-c < 1 g/l (2,5 mmol/l) (Grade IA).
Chez les patients à risque coronaire avec dysfonction ventriculaire, un traitement précoce par statines est recommandé chez tous les patients quel que soit le taux de cholestérol initial, avec une VCB minimum de LDL-c < 1 g/l (2,5 mmol/l) voire < 0,8 g/l (2,0 mmol/l) doit être envisagée.

► Places autres traitements médicamenteux hypolipémiants

Selon l'ESC, les fibrates et les suppléments en oméga 3 doivent être considérés chez les patients intolérants aux statines si TG > 1,5 g/l (1,7 mmol/l) ou HDL-c < 0,4 g/l (1 mmol/l).

1.3.7 Angor instable et IDM

En 2007, une recommandation conjointe AHA/ACC {Anderson, 2007 42 /id} a étudié la prise en charge des patients avec un angor instable ou un IDM. Il était préconisé que la mise en place d'un traitement hypolipémiant soit effectuée avant la sortie de l'hôpital (niveau de preuve A).

► Place des statines

Un traitement par statines est recommandé (niveau de preuve A) en l'absence de contre-indication, chez les patients post angor instable ou IDM sans sus décalage ST quel que soit le taux de LDL-c.
Lorsque le taux de LDL-c était ≥ 1g/l, le traitement doit être initié ou intensifié pour atteindre une valeur cible de 1 g/l (niveau de preuve: A), voire 0,7 g/l (Grade IIa, niveau de preuve A) {Anderson, 2007 42 /id}.

► Place des autres traitements médicamenteux hypolipémiants

Ils étaient surtout recommandés pour la prise en charge de la triglycéridémie ou de la non HDL-c (différence entre le taux de cholestérol total et le taux de HDL-c). Ainsi,

- Si le taux de TG était supérieur à 5 g/l, un traitement par fibrates ou niacine était recommandé afin de prévenir les risques de pancréatite (Niveau de preuve A).
- La consommation d'oméga 3 d'origine alimentaire (poisson) ou sous forme de capsule (1g par jour) était également encouragée pour réduire le risque cardio-vasculaire. Une dose de 2 à 3 g était recommandée en cas de TG élevés.
- Un traitement par fibrate ou niacine pouvait être envisagé pour réduire les taux de non-HDL-c (notamment pour atteindre une valeur cible de HDL-c < 0,4 g/l ou chez les patients avec un taux de Tg > 2 g/l) (niveau de preuve B) {Anderson, 2007 42 /id}.

1.3.8 AVC, AIT

Une recommandation relative à la prise en charge des patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT a été identifiée : celle de l'AHA {Sacco, 2006 39 /id}. Une seconde, relative à la prise en charge immédiate de l'infarctus cérébral et de l'AIT et la prévention secondaire chez ces patients a été retenue : celle du SIGN 2008 {Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008 2235 /id}.

► **Place des statines**

Selon l'AHA, un traitement par statines est recommandé chez les patients avec une maladie coronaire ou une maladie athéroscléreuse symptomatique :

- Une valeur cible de LDL-c de 0,7g / l est recommandée pour les patients à très haut risque cardiovasculaire avec plusieurs facteurs de risque,
- Une valeur cible de LDL-c de 1g / l est recommandée pour tous les autres patients (Grade IA).

Chez les patients avec antécédents d'infarctus cérébral ou d'AIT présumés d'origine athéroscléreuse mais sans facteurs de risque associé (taux de cholestérol normal, absence de co-morbidité et d'athérosclérose) un traitement préventif par statines doit être envisagé afin de réduire le risque d'événements vasculaires (Grade IB) {Sacco, 2006 39 /id}.

Selon le SIGN {Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008 2235 /id} :

- Chez les patients avec infarctus cérébral ou AIT les statines sont recommandées quel que soit le taux de cholestérol,
- L'atorvastatine 80 mg peut être envisagée chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral,
- D'autres statines (comme la simvastatine 40 mg) peuvent être envisagées pour réduire le risque cardiovasculaire,
- Chez les patients avec hémorragie cérébrale, les statines ne sont pas recommandées en routine et doivent être réservées aux patients chez lesquels le risque de récidive l'emporte sur le risque hémorragique.

► **Place des autres traitements médicamenteux hypolipémiants**

Chez les patients avec antécédents d'AVC ou d'AIT et un HDL-c bas, un traitement par gemfibrozil ou niacine peut être envisagé (Grade IIB) {Sacco, 2006 39 /id}.

► **Prévention primaire et secondaire de l'infarctus cérébral et de l'AIT**

En 2008, l'ESO (European Stroke Organisation) a élaboré des recommandations relatives à la prise en charge de l'infarctus cérébral et de l'AIT.

Prévention primaire

L'analyse de 26 essais cliniques ayant inclus environ 95 000 patients, a démontré une réduction de l'incidence des infarctus cérébraux de 3,4 à 2,7%, principalement grâce à la réduction de l'incidence des événements non mortels (2,7 à 2,1%).
Aucune donnée ne suggère l'intérêt des statines en prévention des infarctus cérébraux chez les patients avec un LDL-c < 1,50 g / l (3,9 mmol/l).

Prévention secondaire

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), une réduction du risque de récidive d'infarctus cérébral de 26% (HR 0,84, IC 95% [0,71-0,99]) a été observée sous atorvastatine.
Dans l'étude HPS (Heart Protection Study), l'administration de simvastatine a entrainé une réduction (RR : 0,76) du risque :

- d'événement vasculaire chez les patients avec antécédents d'infarctus cérébral,
- d'infarctus cérébral chez les patients avec pathologie vasculaire.

Le risque d'AVC hémorragique a été légèrement augmenté dans les deux études. La réduction absolue du risque hémorragique d'AVC obtenue avec un traitement par statine est faible (NNT 112-143 pour 1 an). L'arrêt de la statine en phase aiguë est associé à un risque accru de décès ou de dépendance.

1.4 Synthèse et discussion

Comme les recommandations françaises, les recommandations internationales ont réaffirmé la place des statines comme traitement médicamenteux de première intention en prévention primaire comme secondaire quels que soient les FDR et/ou les pathologies cardiovasculaires associés. A

part la recommandation de l'IQWIG qui précisait le nom des molécules à utiliser selon le profil des patients et privilégiait souvent la simvastatine 40 mg, les autres travaux n'ont pas mentionné de molécule sans qu'il soit possible de savoir si les auteurs avaient considéré un «effet classe » des statines ou s'ils laissaient simplement le libre-choix au prescripteur.

En prévention primaire, les recommandations concernent essentiellement les sujets à haut risque CV. Chez les patients diabétiques, la valeur de LDL-c à atteindre sous traitement médicamenteux est inférieure à 1 g/l. En prévention primaire, les patients hypertendus sont redevables d'un par statines lorsqu'ils sont considérés à haut risque CV (risque >20% à 10 ans, modèle SCORE ou Framingham) même si les valeurs initiales de CT et de HDL-c ne sont pas élévées avec une valeur cible de LDL < 1,15 g/l.

En prévention secondaire, le traitement médicamenteux par statines est systématiquement recommandé chez les diabétiques, les hypertendus, les patients atteints d'AOMI lorsque le CT> 3,5 mmol/L et chez les patients avec maladies cardiovasculaires avérées avec des valeurs cibles de LDL-c à atteindre variant entre 0,7 et 1 g/l selon les recommandations. Quelques données sur les traitements médicamenteux intensifs avec de fortes doses de statines administrées d'emblée sont disponibles en prévention secondaire (dans le syndrome coronarien aigu, l'angor instable ou la prise en charge de l'infarctus cérébral et de l'AIT) mais, compte-tenu des incertitudes relatives au rapport bénéfice/risque de ces traitements médicamenteuxs, les recommandations ne sont pas unanimes sur ces stratégies.

Les autres traitements médicamenteux hypolipémiants (ézétimibe, fibrates, acide nicotinique, colestyramine et omega 3) sont envisagés dans toutes les recommandations uniquement en association aux statines, en cas d'intolérance à celles-ci ou bien en présence d'une anomalie lipidique particulière (hypertriglycéridémie, hypo-HDLémie).

Au final, si les recommandations internationales diffèrent par les objectifs thérapeutiques à atteindre (valeurs de LDL-c à atteindre selon les niveaux de risque des patients), elles restent unanimes sur les populations à traiter et les traitements médicamenteux à préconiser. Les recommandations françaises diffèrent peu de ces recommandations excepté sur le point suivant : chez les patients en prévention secondaire, les recommandations de l'Afssaps en 2005 avaient proposé une valeur cible de LDL-c à atteindre de 1 g/l . Les recommandations internationales identifiées depuis 2005, sont elles en faveur d'une valeur cible biologique comprise entre 1g/l et 0,7 g/l.

2 Efficacité des traitements hypolipémiants

2.1 Données cliniques sur les traitements hypolipémiants : mise à jour depuis 2005

2.1.1 Règles hygiéno-diététiques

► Introduction

L'objectif de ce paragraphe est de rappeler les recommandations de l'Afssaps en matière de conseils hygiéno-diététiques {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005 11 /id}. En effet, la recherche documentaire réalisée depuis 2005 n'a pas permis d'identifier de nouvelles données sur les RHD remettant en cause les recommandations de l'Afssaps; celles-ci restent donc d'actualité.
S'il est unanimement admis que les RHD font partie intégrante de la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires et sont, de ce fait, indispensables, aucune donnée de bonne qualité ne permet d'analyser leur efficacité en conditions réelles (notamment parce qu'il est difficile de suivre leur application quotidienne par les patients).
Les objectifs hygiéno-diététiques en prévention cardiovasculaire regroupent {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005 11 /id} :

- Les conseils diététiques,
- L'absence d'exposition au tabac,

- La limitation de la consommation d'alcool,
- L'atteinte d'un IMC < 25 kg/m2,
- La pratique d'une activité physique régulière.

► **Les conseils diététiques**

Le traitement diététique est proposé à tous les patients qui n'ont pas un taux de LDL-c optimal, correspondant à la VCB déterminé en fonction des facteurs de risque présents. Il sera poursuivi le plus longtemps possible. En dehors des formes familiales de dyslipidémies, pour les patients sans ou avec 1 facteur de risque cardiovasculaire associé, les mesures nutritionnelles et l'activité physique doivent, le plus souvent, permettre à elles seules d'atteindre les objectifs thérapeutiques.
En prévention primaire, l'instauration d'un traitement hypolipémiant ne s'effectue que si la VCB n'est pas atteinte après trois mois d'un régime adapté et bien conduit. La poursuite du régime diététique est indispensable.
En prévention secondaire, le traitement hypolipémiant médicamenteux est d'emblée associé au régime diététique et à la correction des autres facteurs de risque associés (sédentarité, tabagisme, surpoids…).
Ainsi, il est recommandé, qu'une prise en charge nutritionnelle rigoureuse et adaptée, soit mise en place pour chaque patient (Accord professionnel).

Rééquilibre des apports lipidiques, 4 catégories de mesures

- Limiter l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale, au profit des acides gras monoinsaturés (huiles d'olive et de colza) ou poly-insaturés (huiles de tournesol, maïs, colza et margarines préparées avec ces huiles). Par ailleurs les apports lipidiques ne doivent pas dépasser 30% de la ration calorique ;
- Augmenter la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons) ;
- Augmenter la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers. L'apport glucidique doit compenser la réduction calorique liée à la restriction lipidique.
- Limiter l'apport alimentaire de cholestérol autour de 300 mg/j, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

Ainsi, l'Afssaps recommande aux patients hypercholestérolémiques :

- de remplacer le beurre par des huiles végétales (mono et poly-insaturées essentielles), par des margarines "molles" qui ne sont pas en emballage papier (car saturées) ou par des produits enrichis en stérols végétaux,
- d'éviter la charcuterie, à l'exception du jambon maigre,
- de privilégier le poisson aux dépens de la viande,
- de limiter la consommation des produits laitiers les plus riches en graisses,
- de ne pas consommer plus de deux oeufs par semaine,
- d'assurer un apport suffisant en fibres, en privilégiant la consommation de fruits, de légumes, de pain, céréales et de féculents ;
- la consommation d'alcool est acceptable (< 30 g/j). Toutefois l'apport d'alcool doit être contrôlé dans les hypertriglycéridémies (et le surpoids).
- Il est important de ne pas créer de déséquilibre alimentaire notamment en calcium.

Les huiles de poisson

Les huiles de poisson provenant des mers froides (riches en acides gras DHA et EPA) ont des propriétés hypotriglycéridémiantes. La consommation d'EPA et de DHA diminue les triglycérides plasmatiques et, à un moindre degré, le HDL-c. Ils diminuent également la pression artérielle et la survenue d'arythmies et améliorent l'hémostase. Une consommation régulière de poisson (2 à 3 fois par semaine) est recommandée.

Vitamines et suppléments vitaminiques

La consommation de suppléments vitaminiques n'apporte pas d'avantage pour le contrôle des niveaux des lipoprotéines et la protection cardiovasculaire.

Les alicaments

Les données actuellement disponibles sur le sujet sont contradictoires. Si les seuls alicaments ayant actuellement l'autorisation d'allégation sur le cholestérol sont les produits enrichis en stérols végétaux, une étude récente {Weingärtner, 2009 2576 /id} a conclu que « les données actuellement disponibles ne permettent pas de démontrer qu'une supplémentation en stérols végétaux reduit le risque d'événements cardiovasculaires. Des études prospectives évaluant des critères cliniques sont nécessaires afin de démontrer l'effet de ces stérols et de recommander leur utilisation ».

► **Tabac**

Tabagisme et hypercholestérolémie apparaissent comme des facteurs de risque synergiques du développement de l'athérosclérose. L'incitation à l'arrêt du tabac est ainsi, à côté du traitement de l'hypercholestérolémie, l'un des éléments majeur de la prise en charge du risque cardiovasculaire d'autant que le bénéfice du sevrage tabagique sur le risque cardiovasculaire est rapide.

► **Alcool**

La consommation optimale est comprise entre 10 et 30 g d'alcool par jour chez l'homme et 10 et 20 g par jour chez la femme. La consommation aiguë est associée à un risque accru de mort subite et d'accident cérébrovasculaire. Aucune étude randomisée n'a prouvé le bénéfice de l'arrêt de la consommation d'alcool sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. L'apport d'alcool doit être particulièrement contrôlé dans les hypertriglycéridémies, l'hypertension artérielle et le surpoids.

► **Contrôle du poids**

La recherche d'un poids satisfaisant est un objectif prioritaire dans les dyslipidémies, particulièrement dans les formes mixtes et dans l'hypertriglycéridémie isolée. L'indice de masse corporelle ou IMC (poids/taille^2) devrait demeurer, si possible, inférieur à 25 kg/m^2 chez les patients dyslipidémiques. La diminution du poids s'accompagne généralement d'une diminution modérée de la cholestérolémie et d'une diminution plus franche de la triglycéridémie. Chez le patient obèse, l'amaigrissement s'accompagne d'une augmentation de la concentration de HDL-c circulant.

- La perte de poids est obtenue en diminuant les apports caloriques et en augmentant l'activité physique.
- La diminution des apports caloriques est concentrée sur les aliments de haute densité énergétique, tels que les lipides alimentaires (9kcal/g) et l'alcool (7kcal/g).
- La diminution des graisses saturées, d'origine animale, est la cible privilégiée en raison de ses effets sur le profil lipoprotéique.
- Les apports lipidiques devront être, si possible, entre 30 et 35% de l'apport énergétique total.
- L'activité physique doit être adaptée à l'état physiologique du patient, et notamment à son degré de surcharge pondérale. Elle facilite la perte de poids et le maintien après amaigrissement. Une perte de poids de 10% en 6 mois est un objectif réaliste. Lorsque la perte de poids est achevée, l'objectif devient le maintien d'un poids stable. Pour cela, les aliments riches en lipides devront être remplacés par des légumes, des fruits et des produits céréaliers.

► **Activité physique**

La pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient, d'au moins 30 min environ, 3 fois par semaine est recommandée.

2.1.2 Données cliniques sur les statines

► **Etudes statines *versus* placebo**

L'objectif de ce paragraphe est de présenter les études relatives aux statines publiées depuis les recommandations Afssaps de 2005 {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005 11 /id} et prises en compte dans la méta-analyse proposée dans ce rapport. Cette dernière a inclus 91 études dont 9 ont été publiées après 2005. Seules les études avec un critère de jugement principal de morbi-mortalité (8/9 études) sont décrites dans le Tableau 7

► Etudes comparant les statines entre elles

Trois études ayant comparées les statines entre elles depuis les recommandations Afssaps de 2005 {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005 11 /id}. ont été identifiées (PROVE-IT, IDEAL et TNT).

PROVE-IT {Cannon, 2004 598 /id}

Objectif : déterminer la non-infériorité entre l'atorvastatine 80 mg et la pravastatine 40 mg après 24 mois en termes de prévention d'événements cardiovasculaires (critère combiné) chez 4172 patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu dans les 10 jours précédant l'inclusion.
Méthode : étude de non-infériorité, contrôlée, randomisée en double-aveugle (niveau de preuve 1)
Critères d'inclusion et caractéristiques des patients : patients adultes hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu dans les 10 jours précédant l'inclusion. Age moyen : 58 ans. LDL-c moyen à l'inclusion : 1,06 g/l. Les caractériqtiques de patients à l'inclusion étaient comparables à l'exception des antécédents de maladie artérielle périphérique significativement plus fréquents dans le groupe pravastatine 40 mg.
Critère de jugement principal : nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné) incluant les décès toutes causes, les IDM, les angors instables nécéssitant une hospitalisation, les revascularisations, et les AVC.
La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence était inférieure à une limite fixée à 22%.
Résultats : Après un suivi moyen de 24 mois, 26,3% des patients sous pravastatine 40 mg *versus* 22,4% des patients sous atorvastatine 80 mg ont présenté un événement cardiovasculaire, RR 16%, IC 95% [5 - 26], p=0,005.
La non-infériorité des traitements médicamenteux n'a pas été démontrée.

IDEAL {Pedersen, 2005 1495 /id}

Objectif : Comparer l'efficacité de l'atorvastatine à forte dose (80 mg) par rapport à la simvastatine 20 mg en termes d'événements coronaires majeurs (critère combiné) chez 8888 patients avec antécédents d'IDM.
Méthode : étude comparative, randomisée en ouvert (niveau de preuve 2)
Critères d'inclusion et caractéristiques : patients adultes de moins de 80 ans avec antécédents d'IDM et éligibles à un traitement par statines. Age moyen : 62 ans. LDL-c moyen à l'inclusion : 1,22 g/l.
Critère de jugement principal : nombre d'événements coronaires majeurs incluant les décès coronariens, IDM non fatals nécessitant une hospitalisation, arrêt cardiaque récupéré.
Résultats : Après un suivi moyen de 4,8 ans, des événements coronaires majeurs ont été observés chez 463/4449 patients (10,4%) du groupe simvastatine 20 mg *versus* 411/4493 patients (9,3%) du groupe atorvastatine 80 mg, HR 0,89, IC 95% [0,78 – 1,01], NS.
Après 4,8 ans de suivi, chez les patients avec antécédents d'IDM le traitement par atorvastatine à forte dose (80 mg) n'a pas permis de réduire significativement le nombre d'événements coronaires majeurs par rapport à la simvastatine 20 mg.

TNT {Larosa, 2005 1649 /id}

Objectif : Comparer l'efficacité et la tolérance de l'atorvastatine à forte dose (80 mg) par rapport à l'atorvastatine à dose usuelle (10 mg) en termes d'événements cardiovasculaires majeurs (critère combiné) chez 10 001 patients avec une maladie coronaire stable.
Méthode : étude comparative, randomisée en double-aveugle (niveau de preuve 1)
Critères d'inclusion et caractéristiques : patients adultes avec maladie coronaire avérée définie par un antécédent d'IDM, un angor associé à une maladie coronaire athéroscléreuse, un antécedent de revascularisation coronaire. Age moyen : 61 ans. LDL-c moyen à l'inclusion : 0,97 g/l.
Critère de jugement principal : nombre d'événements cardiovasculaires majeurs incluant les décès coronariens, IDM non fatal, arrêts cardiaques récupérés, AVC fatals et non-fatals.
Résultats : 434/4995 des patients (8,7%) sous atorvastatine 80 mg *versus* 548/5006 des patients (10,9%) sous atorvastatine 10 mg ont présenté un événement cardiovasculaire majeur, HR 0,78, IC95% [0,69 – 0,89], p<0,001. Le risque absolu a été réduit de 2,2%.

Au cours de ce suivi, des élévations significatives des ALAT de 1,2% dans le groupe atorvastatine 80 mg *versus* 0,2% dans le groupe atorvastatine 10 mg ont été observée (p<0,001).
Après 4,9 ans de suivi, chez les coronariens avérés le traitement par atorvastatine à forte dose (80 mg) a permis de réduire significativement le nombre d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport à l'atorvastatine 10 mg aux dépens d'effets indésirables hépatiques plus importants (augmentation des ALAT).

Tableau 7. Récapitulatif des études de prévention CV pour les statines publiées après 2005 et prises en compte dans la méta-analyse

Etudes	Méthode	Patients	Traitement médicamenteux	Résultats
ASPEN {Knopp, 2006 951 /id} n=2410 4 ans NP = 1	Etude comparative randomisée, double-aveugle Critère principal combiné: nombre d'événements coronariens (mortalité cardiovasculaire (IDM fatal, AVC fatal, mort subite, insuffisance cardiaque, décès CV), IDM silencieux ou non fatal, AVC non fatal, recanalisation, revascularisation, arrêt cardiaque récupéré, angor instable nécessitant une hospitalisation)	Diabétique de type II : prévention I et II Age moyen : 61 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,13 g/l	Atorvastatine 10 mg, n=1 211 (951 prévention primaire et 252 prévention secondaire) Placebo, n=1 199 (946 prévention primaire et 253 prévention secondaire)	Après 4 ans : 13,7% événements sous atorvastatine *versus* 15% sous placebo : HR 0,90, IC 95% [0,73-1,12], NS.
ARMYDA-3 {Patti, 2006 2578 /id} n=200 24 heures NP = 1	Etude comparative randomisée, double-aveugle Critère principal : incidence des fibrillations auriculaires post-opératoires	Patients avec chirurgie cardiaque (CPB) prévue Age moyen : 66 ans LDL-c moyen à l'inclusion : normal chez 80% des patients	Atorvastatine 40 mg, n=101 Placebo, n=99 Les traitements ont été administrés 7 jours avant l'intervention	En post-opératoire à 24 heures : 35% de fibrillations auriculaires post-opératoires sous atorvastatine *versus* 57% sous placebo, p=0,003
SPARCL {2006 1239} n=4731 4,9 ans NP = 1	Etude comparative randomisée, double-aveugle Critère principal : nombre d'AVC fatals ou non fatals	Patients avec antécédents d'AVC hémorragique ou ischémique ou AIT Prévention secondaire Age moyen : 63 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,33 g/l	Atorvastatine 80 mg, n=2 365 Placebo, n=2 366	Après un suivi de 4,9 ans, 265 événements (11,2%) sous atorvastatine 80 mg *versus* 311 (13,1%) sous placebo, HR 0,84 IC 95% [0,71 – 0,99], p=0,03
MEGA {Nakamura, 2007 1148 /id} n=7932 5,3 ans NP = 2	Etude comparative, randomisée en ouvert Critère principal combiné: nombre d'événements cardiovasculaires (IDM fatal et non fatal, mort subite, angor, angioplastie)	Patients japonais : prévention primaire (42% HTA, 21% diabétiques) Age moyen : 58 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,56 g/l	Pravastatine 10 à 20 mg + diététique, n= 3 866 Diététique seule, n=3 966	Après 5 ans : 66 événements (3,3%) dans le groupe pravastatine + diététique *versus* 101 événements (5%) dans le groupe diététique seule, HR 0,67, IC 95% [0,49 – 0,91], p=0,01

Tableau 7 (suite). Récapitulatif des études de prévention CV pour les statines publiées après 2005 et prises en compte dans la méta-analyse

Etudes	Méthode	Patients	Traitement médicamenteux	Résultats
OACIS-LIPID n=353 9 mois 1024 NP = 2	Etude comparative, randomisée en ouvert *Critère principal combiné :* nombre d'événements cardiovasculaires (décès, IDM non fatal, angor instable, revascularisation, AVC non fatal, et re-hospitalisation pour d'autres pathologies cardiovasculaires)	Patients avec antécédents d'IDM : prévention secondaire Age moyen : 63 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,48 g/l	Pravastatine 10 mg, n=176 Placebo, n=177	Après 9 mois : 31 événements (17,9%) sous pravastatine *versus* 51 événements (31,4%) sous placebo, HR 0,56 IC 95% [0,36 – 0,87], p<0,006
CORONA {Kjekshus, 2007 602 /id} n=5011 3 ans NP = 1	Etude comparative, randomisée, double-aveugle *Critère principal combiné* : nombre d'événements cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC non mortel)	Patients avec insuffisance cardiaque de classe II à IV Prévention secondaire Age moyen : 73 ans, LDL-c moyen à l'inclusion : non renseigné CT moyen à l'inclusion 5,2 mmol/l	Rosuvastatine 10 mg, n=2514 Placebo, n=2497	Après 3 ans : 692 événements (11,4%) sous rosuvastatine *versus* 732 événements (12,3%) sous placebo, HR 0,92 IC95% [0,83 – 1,02], NS
GISSI-HF {Gissi-Hf, 2008 1696 /id} n=4574 3 ans NP = 1	Étude comparative, randomisée, double-aveugle *2 Critères principaux* : - mortalité toute cause, - mortalité ou hospitalisation cardiovasculaire.	Patients avec insuffisance cardiaque de classe II à IV : Prévention secondaire Age moyen : 68 ans	Rosuvastatine 10 mg, n=2285 Placebo, n=2289	Après 3 ans : Mortalité toute cause : 657 décès (29%) sous rosuvastatine 10 mg *versus* 644 décès (28%) sous placebo, NS Mortalité ou hospitalisation cardiovasculaire : 1305 évènements (57%) sous rosuvastatine 10 mg *versus* 1283 évènements (56%) sous placebo, NS
JUPITER {Ridker, 2008 2225 /id} n=17 802 5 ans (arrêt après 1,9 ans) NP = 1	Etude comparative, randomisée, double-aveugle Critère principal combiné : nombre d'événements CV (IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation, décès d'origine cardiovasculaire)	Patients avec CRPus élevée (> 2 mg/l) : Prévention primaire Age moyen : 66 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,08 g/l	Rosuvastatine 20 mg, n=8901 Placebo, n=8901	Après 1,9 ans : 142 événements (0,77/100 patients par an) sous rosuvastatine 20 mg *versus* 251 événements (1,36/100 patients par an) sous placebo, HR 0,56 IC 95 % [0,46 – 0,69], p<0,00001

NP = niveau de preuve

2.1.3 Données relatives aux autres traitements médicamenteux hypolipémiants

Comme précisé en début de rapport, le choix a été fait d'orienter ce travail principalement sur les statines. Pour justifier ce choix et présenter une mise à jour exhaustive des données cliniques depuis 2005, une analyse des principales études disponibles sur les autres traitements médicamenteux a été réalisée. Elle est disponible en annexe 5.

2.1.4 Synthèse et discussion

La mise à jour depuis 2005 des données cliniques relatives aux stratégies hypolipémiantes conduit aux constats suivants :

- Aucune nouvelle donnée sur les RHD ne permet d'amender les recommandations de l'Afssaps qui restent d'actualité en 2009 ;
- Les données sur les statines proposées dans ce chapitre, ont comparé l'atorvastatine, la rosuvastatine ou la pravastatine à un placebo dans des populations non étudiées au moment de leur publication ou ont comparé les statines entre elles, principalement pour étudier la place des stratégies intensives par rapport aux stratégies conventionnelles. Les conclusions qui peuvent être formulées au regard de ces études sont :
- que l'atorvastatine à 40 mg permettrait de réduire les fibrillations auriculaires chez les patients ayant une chirurgie cardiaque, et qu'à 80 mg, elle permettrait de réduire la récidive d'AVC fatals ou non en prévention secondaire chez des patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique, ischémique ou un AIT ;
- que l'utilisation de la pravastatine dans des populations en prévention primaire à haut risque CV (diabétique et/ou hypertendu) ou en prévention secondaire post-IDM conduit à une réduction significative du nombre d'événements CV par rapport au placebo.
- que la rosuvastatine n'a pas fait la preuve d'un bénéfice statistiquement significatif en prévention secondaire chez les patients avec insuffisance cardiaque de classe II à IV. En revanche, cette molécule a révélé une efficacité en prévention primaire chez le patient non hypercholestérolémique avec une proteine C réactive (CRPus) élevée par rapport au placebo ;
- que l'efficacité des molécules administrées à fortes doses en comparaison aux doses standards est divergente d'une étude à l'autre.

2.2 Efficacité des statines sur la réduction de la mortalité toutes causes et des événements CV : apports des MA

2.2.1 Méta-analyses publiées

Le Tableau 8 recense les méta-analyses publiées et comparant les statines sur les critères de mortalité toutes causes et/ou d'événements CV.

Tableau 8. Synthèse des méta-analyses publiées

Premier auteur Année	Méthodologie	Critère(s) de jugement / objectifs	Résultats
Amarenco 2004	Prévention AVC. 27 études incluses	AVC	Réduction du risque d'AVC de 21%
Amarenco 2009	MA d'études comparatives, randomisées en double aveugle réalisées chez au moins 1000 patients adultes. AVC défini comme un critère de jugement 24 études incluses (8 études avec atorvastatine, 1 étude avec rosuvastatine, 4 études avec simvastatine, 7 études avec pravastatine, 2 études avec lovastatine, 1 étude avec atorvastatine et simvastatine et 1 étude avec atorvastatine et pravastatine) N=165 792	AVC	AVC fatals et non fatals : RR = 0,82 [0,77 ; 0,87], p<0,0001 AVC fatals : RR = 0,87 [0,73 ; 1,03] NS AVC hémorragiques : RR = 1,03 [0,75 ; 1,41] NS
Briel (BMJ) Avril 2009	MA d'études comparatives hypolipémiants ou diététique *versus* placebo ou fortes doses *versus* doses standard, randomisées d'une durée min de 6 mois, publiées entre janvier 2003 et octobre 2006. 108 études incluses N=299 310	Réduction du taux de LDL-c Evénements coronaires (décès ou IDM non-fatals)	Réduction du taux de LDL-c : réduction moyenne de 0,23 g/l Evénements coronaires (décès ou IDM non-fatals) : diminution du RR de 7,1% par 0,1 g/l de LDL-c [4,5 ; 9,8], p<0,001
Brugts (BMJ) Juillet 2009	MA d'études randomisées, contrôlées, comparatives *versus* groupe contrôle (placebo, autres statines ou prise en charge usuelle), d'une durée min de 1 an et publiées entre 1990 et 2008 Patients indemnes de maladie cardiovasculaire mais avec FDR associés. 10 études incluses	Critère principal : Mortalité toutes causes Critères secondaires : Evénements coronaires majeurs (décès et IDM non fatal), événements vasculaires majeurs (AVC fatal ou non), décès coronariens, IDM non fatal, revascularisations	Mortalité toutes causes : RR = 0,88 [0,81 ; 0,96] Evénements coronaires majeurs (décès et IDM non fatal): RR = 0,70 [0,61 ; 0,81] Evénements vasculaires majeurs (AVC fatal ou non) : RR = 0,81 [0,71 ; 0,93] Décès coronariens : RR = 0,88 [0,73 ; 1,05] NS IDM non fatal : RR = 0,56 [0,41 ; 0,76] Revascularisation : RR = 0,67 [0,59 ;0,76]
Bucher 1999	13 essais statines dans le cadre d'une MA des médicaments et régimes hypolipémiants	Mortalité coronaire et mortalité toute cause	Pour les deux critères les statines réduisent l'incidence (RR = 0,66 et 0,75 respectivement)

Tableau 8 (suite). Synthèse des méta-analyses publiées

Premier auteur Année	Méthodologie	Critère(s) de jugement / objectifs	Résultats
Cannon 2006	MA d'études comparatives statines à forte dose *versus* statines à dose standard, randomisées, réalisées chez au moins 1000 patients 4 études incluses N=27 548	Mortalité et événements cardiovasculaires	Décès coronariens ou IDM non fatals : RR = 0,84 [0,77 ; 0,91], p=0,00003 Décès coronariens ou événements cardiovasculaires : RR = 0,84 [0,80 ; 0,89], p<0,0001 AVC : RR = 0,82 [0,71 ; 0,96], p=0,012 Mortalité cardiovasculaire : RR = 0,88 [0,78 ; 1,00], NS Mortalité toute cause : RR = 0,94 [0,85 ; 1,04], NS
Cheung 2003	Au moins 3 ans et 100 événements. 10 études incluses	Evénements coronariens, AVC, mortalité toute cause, mortalité non-cardiovasculaire	Réduction de 27% des événements coronariens, de 18% des AVC, de 15% de la mortalité toute cause. Une différence entre les statines en ce qui concerne l'efficacité de prévention de l'AVC.
Corvol 2003	Prévention AVC avec les traitements hypolipémiants 15 études incluses	AVC	Réduction du risque d'AVC 26% avec les statines
CTT Baigent 2005	MADI prospective d'études comparatives statines *versus* placebo, randomisées, en double aveugle réalisées chez au moins 1000 patients suivis pendant au moins deux ans. 14 études incluses (6 études avec la pravastatine 20 ou 40mg, 2 études avec l'atorvastatine 10 mg, 2 études avec la simvastatine 20 ou 40 mg, 2 études avec la fluvastatine 40 ou 80 mg et 2 études avec la lovastatine 10, 40 ou 80 mg) N=90 056	Critères principaux : Baisse du LDL-c Mortalité (mortalité toutes causes, mortalité CV et non CV) Critères secondaires : décès et événements CV, IDM non mortels, AVC, cancer et revascularisations	Mortalité toute cause : RR = 0,88 [0,84 ; 0,91] p<0,001 Evénements coronariens majeurs: RR = 0,77 [0,74 ; 0,80] p<0,001 IDM non fatals : RR = 0,74 [0,70 ; 0,79] p<0,001 AVC : RR = 0,83 [0,78 ; 0,88] p<0,001 Revascularisations : RR = 0,83 [0,78 ; 0,88] p<0,001.
CTT 2008	MADI. Diabétiques. Même base de données que CTT 2005	Evénements cardiovasculaires majeurs, AVC, mortalité coronaire	Réduction de 21% du risque d'accident vasculaire majeur, du risque de mortalité coronaire et d'AVC. Efficacité du même ordre que chez les non diabétiques

Tableau 8 (suite). Synthèse des méta-analyses publiées

Premier auteur Année	Méthodologie	Critère(s) de jugement / objectifs	Résultats
Josan 2008	Statine "fort" » vs statine "faible". Sept essais.	Mortalité toute cause, événements coronariens majeurs, événements cardiovasculaires majeurs, AVC	Mortalité toute cause : RR = 0,87 (NS) Evénements coronariens majeurs : RR = 0,83 Evénements cardiovasculaires majeurs : RR = 0,80 AVC = 0,82
Lièvre 2006	Les "grands" essais : huit	Mortalité toute cause, mortalité coronarienne, événements coronariens	Efficacité significative (p<0,001) sur les trois critères. Pas d'hétérogénéité selon prévention primaire ou secondaire, haut risque
Mills 2008	Au moins 12 mois ; prévention primaire. 20 essais.	Mortalité toute cause (19 essais), IDM (17 essais), mortalité cardiovasculaire (18 essais), événements (17 essais) cardiovasculaires majeurs	Mortalité toute cause : RR = 0,87 (p = 0,03) Mortalité cardiovasculaire : RR = 0,89 IDM : RR = 0,77 Evénements cardiovasculaires majeurs : RR = 0,85 AVC = 0,82
Ward (NICE) 2007	Prévention des événements coronariens ; MA+médico-économique MA d'études comparatives statines vs placebo, ou autres statines, ou prise en charge courante ou absence de traitement randomisées et d'une durée de 6 mois minimum. Les patients inclus de plus de 18 ans avec maladie coronaire (prévention secondaire) ou un risque de maladie coronaire (prévention primaire). 48 études incluses (28 vs placebo : 5 avec l'atorvastatine, 4 avec la fluvastatine, 11 avec la pravastatine, 8 avec la simvastatine) N= 70 153. Les études relative à la rosuvastatine n'ont pas été intégrées dans la méta-analyse et ont été analysées à part.	Critère principal : mortalité toutes causes Critères secondaires : mortalité cardiovasculaire, mortalité coronaire, mortalité vasculaire (liée à un AVC), événements CV (IDM non fatal, angor, revascularisation chirurgicale, AVC non fatal).	Mortalité toutes causes *:* RR 0,84 [0,78 ; 0,90] p<0,00001. Mortalité coronaire : RR 0,77 [0,72 ; 0,83] p<0,00001. Mortalité CV : RR de 0,79, IC 95% [0,74-0,85], p<0,05 Mortalité liée à l'AVC : RR = 0,92, IC 95% [0,74-1,14], NS. IDM fatal : RR 0,55 [0,45 ; 0,67] p<0,00001. IDM non fatal : RR 0,68 [0,62 ; 0,76] p<0,00001. Mortalité coronaire et IDM non fatal: RR 0,74 [0,71 ; 0,77] p<0,00001. AVC hémorragique : RR 0,93 [0,59 ; 1,47] NS. AVC non hémorragique : RR 0,70 [0,61 ; 0,80] p<0,00001. Il est impossible de différencier les statines pour leur efficacité vis-à-vis de ces critères. Les données analysées ne permettent pas de distinguer les entre les sous-groupes : prévention primaire et secondaire, hommes et femmes, etc.
Zhou 2006	MA comparaisons indirectes (simvastatine, pravastatine, atorvastatine) ; huit essais contre placebo publiés entre 1980 et 2004	Mortalité toute cause, événements coronariens majeurs, événements cardiovasculaires majeurs, AVC	Pas de différence entre les statines étudiées

Intervalle de confiance des résultats : 95%

2.2.2 Synthèse de la MA réalisée par la HAS

► Introduction

En 2009, les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison directe des statines entre elles en termes d'efficacité puisque les essais randomisés ont pour la plupart été réalisés *versus* placebo et que les comparaisons directes entre statines disponibles (TNT, IDEAL, PROVE-IT) ne concernent que certaines d'entre elles .
Si de nombreuses méta-analyses, dont certaines ont été résumées dans le chapitre précédent, ont déjà été effectuées dans ce domaine, la réalisation d'une nouvelle méta-analyse des essais cliniques publiés sur les statines a été motivée à la fois par :

- Le nombre limité d'études comparant les statines entre elles ;
- le fait que jusque récemment[28], aucune méta-analyse publiée n'a tenu compte de l'ensemble des données disponibles, notament des résultats de l'étude JUPITER (rosuvastatine).
- le fait qu'aucune méta-analyse, à l'exception de celle du NICE, n'a retenu comme critère de jugement principal la mortalité toutes causes pour évaluer l'efficacité absolue des statines[29].

La méthodologie et les résultats détaillés de cette méta-analyse sont présentés dans le fichier pdf annexé à ce document. Seule une synthèse est proposée ci-après.

► Objectifs

L'objectif principal de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité des statines en termes de mortalité toutes causes. Les calculs ont concerné l'ensemble des statines à l'exclusion de la cérivastatine[30] mais seuls les résultats relatifs aux statines disponibles sur le marché en France (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, et simvastatine) sont rapportés. Ainsi, les essais sur la lovastatine n'ont pas été pris en compte.
L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité de ces statines en termes de prévention des événements cardio-vasculaires.
La démarche a consisté à :

- réunir toutes les données publiées sur l'efficacité absolue des statines
- estimer cette efficacité sur l'incidence des décès toutes causes et des événements CV
- explorer la relation dose/effet des statines sur la mortalité toutes causes et les événements CV
- explorer l'effet classe[31].

► Méthodologie

Il s'agit d'une méta-analyse sur données résumées extraites de publications. Une recherche bibliographique exhaustive des données d'efficacité absolue des statines a été effectuée jusqu'à mai 2009 sur Medline et a été complétée le cas échéant par des articles issus des listes bibliographiques des études, méta-analyses et recommandations recensées dans ce rapport.

Les critères de sélection de ces essais ont été les suivants : essais randomisés, contrôlés *versus* placebo ou « rien », d'une durée supérieure à 4 semaines dans lesquels la statine était utilisée en monothérapie associée ou non à un régime et dans lesquels les données relatives aux décès observés étaient renseignées.

[28] En Juillet 2009, lors de la phase de finalisation de ce document, une méta-analyse des essais de prévention primaire ayant porté sur l'ensemble des molécules disponibles a été publiée dans le BMJ {Brugts 2009 2700}, elle est présentée en 3.1.6.
[29] La méta-analyse du CTT a néanmoins défini la mortalité toutes causes comme une de ces trois critères principaux d'analyse. Dans la plupart des autres méta-analyse, la mortalité toutes causes a été analysée en tant que critère secondaire.
[30] La cérivastatine ayant été retirée du marché dans tous les pays (essais exclus de la méta-analyse)
[31] On parle d'effet classe lorsqu'il est démontré que des molécules ayant un mécanisme d'action identique ne peuvent pas être différenciées sur leur efficacité clinique.

Les essais dans lesquels la mortalité toutes causes n'était pas renseignée ont été exclus.

Compte-tenu de ces critères, la méta-analyse a inclus 91 essais correspondant à 170 257 patients (tableau A1, annexe 14).

Critère principal : mortalité toutes causes
Le choix de la mortalité toutes causes comme critère de jugement principal[32] a été justifié par le fait :

- que sa réduction constitue l'objectif thérapeutique prioritaire (en décision médicale individuelle et en santé publique).
- qu'il s'agit d'un critère intégratif qui tient compte à la fois des effets bénéfiques et des effets négatifs graves du traitement.
- que sa définition est dépourvue de biais ou d'incertitude. En conséquences, ce critère est majoritairement renseigné dans les résultats d'essais cliniques y compris dans les essais où le critère principal était « biologique » alors que les différents événements cardiovasculaires sont documentés au mieux dans 50% des essais (81% des patients). En outre, les définitions des causes de mortalité spécifiques n'étaient pas homogènes d'une étude à l'autre.

Critères secondaires : événements cardiovasculaires (incluant mortalité CV et événements CV)
Les événements cardiovasculaires suivis dans les essais ont été les suivants :

- les événements coronariens fatals ou non,
- les accidents cérébrovasculaires ischémiques ou hémorragiques, fatals ou non,
- les accidents vasculaires périphériques (AOMI), les amputations du membre inférieur pour ischémie aiguë ou chronique et l'apparition d'une claudication intermittente ischémique.

Dans la présentation des résultats, ces événements cardiovasculaires ont été regroupés de la manière suivante :

- mortalité cardiovasculaire,
- événements cardiovasculaires (ECV)
- AVC
- Coronaire (événements coronaires tels que définis dans les études incluses dans la MA).

Analyse statistique :
L'analyse globale a été effectuée en risque relatif (RR) dans la mesure où l'hétérogénéité était marquée avec le bénéfice absolu et négligeable avec le RR (indice retenu)[33]. Les résultats sont présentés en RR accompagnés de leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).
Le modèle à effet fixe a été privilégié pour la recherche d'hétérogénéité. Elle a été considérée comme significative lorsque p<0,10. Toutefois, les résultats définitifs sur l'efficacité ont été obtenus avec un modèle à effet aléatoire, que l'hétérogénéité ait été significative ou non.

► Principaux résultats

La méta-analyse a porté sur 91 essais comparant un traitement par statine à un placebo ou rien (tableau A1, annexe 14), d'une durée moyenne de 3,5 ans [0,08 ; 6,1]. Ces essais ont inclus un total de 170 257 patients et 12 757 décès ont été observés.
La pravastatine est la mieux documentée en termes de taille de la population étudiée (nombre de patients inclus) et en termes de décès observés. La molécule la moins étudiée est la fluvastatine (cf. Tableau 9).

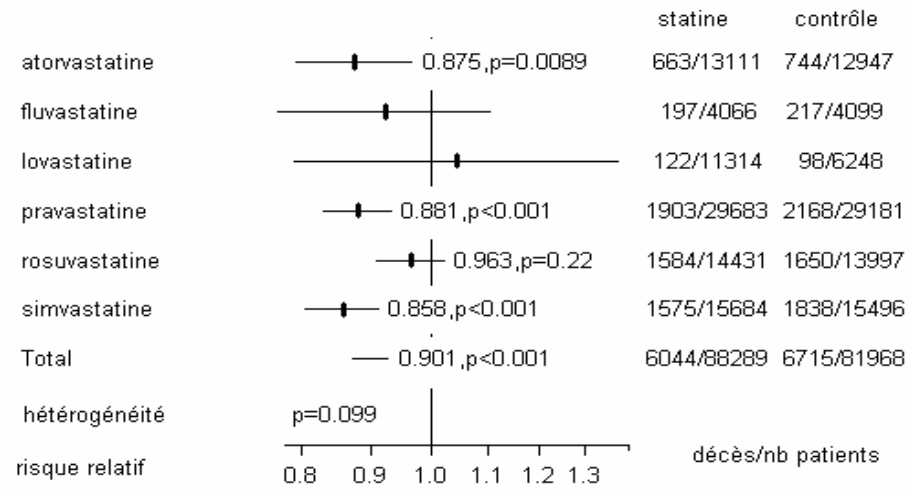
[32] La mortalité toutes causes inclut par définition, la mortalité cardio-vasculaire renseignée par ailleurs en critère secondaire.
[33] Ce qui est cohérent avec la linéarité du modèle d'effet (voir le chapitre correspondant)

Tableau 9 : Informations disponibles sur les statines dans les essais

Statine	Nombre de patients inclus	Evénements (Décès observés)
Atorvastatine	26 058	1 407
Fluvastatine	8 165	414
Lovastatine	17 562	220
Pravastatine	58 864	4 071
Rosuvastatine	28 428	3 234
Simvastatine	31 180	3 413

Critère principal : mortalité toutes causes :

Figure 3. Efficacité sur la mortalité toutes causes



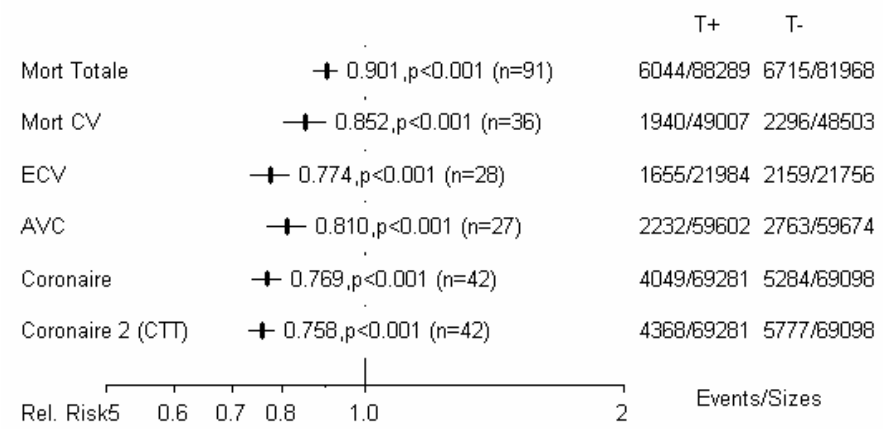
Pour la mortalité toutes causes, un risque relatif "moyen" de 0,901, IC95% [0,87 ; 0,93] (p<0,001) a été observé pour les 91 essais. Pour ce critère, une hétérogénéité entre les statines a été observée (p = 0,099) ; cette hétérogénéité disparaît lorsque sont exclus la lovastatine (non commercialisée en France) et l'essai GISSI HF qui concernait une population particulière de patients (les insuffisants cardiaques)[34]. Cette observation est d'autant plus importante que le test d'hétérogénéité est puissant du fait du grand nombre d'essais inclus. Ainsi, les essais (et donc les statines) ne peuvent être différenciés sur le critère de mortalité toutes causes.

Compte-tenu de ces résultats, on peut conclure que les statines réduisent la mortalité toutes causes d'un facteur d'environ 10% et que cet effet est peu influencé par la nature et le contexte des essais[35].

[34] Avec le modèle à effet fixe, les valeurs du RR des 91 essais ne sont pas hétérogènes (p-hétérogénéité = 0,77).
[35] A condition d'exclure l'insuffisance cardiaque (voir note précédente)

Critères secondaires : événements cardiovasculaires

Figure 4 : Efficacité sur les événements cardiovasculaires



Note : La mortalité cardiovasculaire (mort CV) y figure bien qu'elle n'ait pas été retenue dans les événements à explorer dans le protocole en raison de l'incertitude sur la qualité des renseignements fournis dans les publications. Coronaire 2 : événements coronaires tels que définis dans la méta-analyse du CTT.

Sur la Figure 4 les résultats indiquent que le traitement par statine réduit le RR des événements CV dans les proportions suivantes (modèle à effet aléatoire) :

- Mortalité CV d'environ 15%
- Evénements CV d'environ 23%
- AVC d'environ 19%
- Evénements coronaires d'environ 23%

Lorsque que l'on explore les résultats pour chaque critère après regroupement par statine, les hétérogénéités avec le modèle à effet fixe sont significatives.

- mort CV, p-hétérogénéité entre sous-groupes = 0,014 ;
- ECV : p-hétérogénéité entre sous-groupes = 0,020 ;
- AVC : p-hétérogénéité entre sous-groupes = 0,007 ;
- coronaire : p-hétérogénéité entre sous-groupes < 0,001.

Ces hétérogénéités significatives entre sous-groupes d'essais pourraient s'expliquer par des efficacités différentes des statines sur les critères secondaires :

- une efficacité plus marquée de la simvastatine par rapport à la pravastatine et la rosuvastatine,
- des résultats variables de l'atorvastatine selon les critères (type d'événements CV) mais toujours avec un effet significatif ;
- des résultats variables de la rosuvastatine selon les critères (type d'événements CV) sans effet significatif systématique.

Tous ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la variabilité des effectifs étudiés d'une statine à l'autre, des différences de définition des événements CV et des causes de décès selon les essais, rendant leur recueil hétérogène. Seule une méta-analyse des comparaisons directes des statines permettrait de trancher entre absence d'effet classe sur les critères secondaires et biais pour interpréter les résultats observés. Toutefois, une telle méta-analyse n'est pas réalisable en 2009 en raison du faible nombre d'essais randomisés disponibles.

Exploration de la relation dose-effet :
Aucune différence en termes de mortalité toutes causes n'a été démontrée entre les essais à faible, moyenne et forte doses (RR respectivement 0,92, 0,91, 0,90). Cependant les essais avec « ajustement[36] » de doses se distinguaient par une efficacité moyenne supérieure (RR = 0,75).

► **Analyses de sensibilité : sur le critère « mortalité toutes causes »**

Paramètres contextuels : l'impact sur le RR du niveau de preuve des essais, de leur durée, de leur année de publication et de l'observation d'un décès ou non a été étudié. Deux paramètres sont corrélés avec l'estimation du RR commun : le niveau de preuve (le RR est d'autant plus faible et donc l'efficacité est d'autant plus marquée que le niveau de preuve est faible) et l'année de publication (l'efficacité mesurée dans les essais antérieurs à 1995 est plus grande). Les essais publiés avant 1995 sont aussi ceux qui ont le plus faible niveau de preuve, il est donc possible que « année de publication » et « niveau de preuve » soient confondus. Pour autant, l'impact de ces paramètres sur le résultat global est mineur puisque les essais à faible niveau de preuve conduisent à une surestimation du bénéfice relatif sur la mortalité de moins de 1% (RR = 0,91 *versus* 0,9)

Petits essais et essais à critères biologique : dans la mesure où ces essais reposaient sur des petits effectifs, des durées de suivi réduites (quelques semaines) et n'avaient pas comme objectif de mesurer l'efficacité clinique en termes de morbi-mortalité, les analyses ont été à nouveau effectuées en les éliminant. Leur exclusion n'a pas modifié les résultats sur la mortalité toutes causes.

► **Discussion**

Mises en perspective avec les méta-analyses publiées
Le Tableau 8 résume les méta-analyses publiées à ce jour dont les objectifs, les populations étudiées et la qualité des essais inclus diffèrent. Les essais les plus récents – comme JUPITER – ne sont pas pris en compte, sauf dans la méta-analyse de Burghts (BMJ 2009).
Malgré ces différences leurs résultats sont qualitativement cohérents : seuls diffèrent les estimations des quantités d'effet, ce qui s'explique par les différences de populations étudiées. Les méta-analyses qui ont exploré la mortalité toutes causes ont mis en évidence des RR proches de 0,90, significatifs ou non selon le nombre d'essais, de patients et d'événements inclus.
La méta-analyse réalisée par la HAS pour ce rapport a également inclus des essais de faibles effectifs, de courtes durées et des essais dont le critère principal de jugement n'étaient pas la morbi-mortalité. Ces essais représentaient au total moins de 6% des décès et moins de 12% des patients. Néanmoins, ses résultats sont cohérents avec les autres méta-analyses publiées.
Notons qu'aucune des méta-analyses publiées n'explore directement la relation dose-effet sur les critères cliniques.

Rôle de l'estimation du modèle d'effet dans l'interprétation des résultats de la méta-analyse
Le constat d'un modèle d'effet linéaire multiplicatif a autorisé :

- La mise en perspective des essais de statines différentes réalisés avec des populations étudiées différentes (dont indications différentes) puisque le risque relatif est indépendant du risque sans traitement de l'événement étudié.
- L'exploration de l'effet classe et de la relation dose-effet (cf. paragraphe 2.2.3).

[36] « Ajustement » dans les essais concernés signifie le plus souvent augmentation des doses en deux ou trois étapes selon un protocole fixé, partant d'une dose faible et s'arrêtant à la dose maximum prévue ou la dose maximum tolérée du protocole

Les populations étudiées
Les populations étudiées dans les 91 essais inclus sont très diverses. Compte-tenu de ces différences nous les avons caractérisées en fonction de leur risque de décès annuel spontané (cf. figure 49A, annexe 14). La médiane de risque annuel de décès est de 0,8% ; 42% des patients ont un risque inférieur à 0,5% et 9% ont un risque supérieur 9%

Interprétation du RR de mortalité toutes causes dans la pratique courante
Que représente la réduction du RR de 10% de la mortalité toutes causes des statines pour un patient selon son risque de décès. Dans le tableau suivant, la réduction du RR est appliquée à trois patients hypothétiques avec des risques de décès différents : un patient avec un risque de 1%, un avec 0,5% et un avec 0,1%. Ce risque de décès est indépendant de la durée d'observation, il s'agit d'un risque de décès à un instant t.

Risque de décès du patient	1,00%	0,50%	0,10%
Bénéfice moyen prédit pour ce patient	0,099%	0,050%	0,010%
Bénéfice maximum prédit pour ce patient	0,128%	0,064%	0,013%
Bénéfice minimum prédit pour ce patient	0,070%	0,035%	0,007%

A la lecture de ce tableau, on constate que le bénéfice prédit du traitement (réduction absolue de la probabilité de décès) augmente avec le risque initial de décès du patient. Ainsi, pour les sujets à plus faible risque de décès initial, le bénéfice absolu du traitement est faible.

► **Limite de la méta-analyse réalisée**

L'approche :
L'utilisation de données résumées ne permet pas de disposer de toute l'information disponible, ce qui a pour conséquence :

- Les analyses (en particulier celles destinées à rechercher des sous-groupes dont la réponse au traitement serait particulière) sont limitées en possibilité et leur puissance réduite.
- Les ajustements sur des covariables d'intérêt ne sont guère possibles.
- Les erreurs typographiques dans les tableaux ne sont pas détectables.
- Les événements cliniques ne peuvent pas être évalués d'une manière homogène.

Néanmoins, dans le cas des statines, en raison du grand nombre d'essais, de patients et d'événements inclus, une partie de ces limites est levée.

La méta-analyse
Le biais de publication est impossible à éviter. Cependant, le choix de réduire la sélection des essais a certainement limité ce risque. S'il existe, il concerne les essais de petite taille, de courte durée destinés à évaluer un effet biologique. Or, nous avons vu que ces essais avaient une influence négligeable sur le résultat final.
Les tests d'hétérogénéité dont on a attendu de précieux renseignements (en particulier pour la relation dose-effet) sont peu puissants lorsque les essais ou les catégories sont peu nombreuses. Nous avons tenu compte de cette limite en choisissant un seuil de significativité à 10%.

Le cas statine
Les deux limites spécifiques à l'étude des « statines » sont :

- La validité des diagnostics des événements cliniques. Ce point a justifié le choix de la mortalité toutes causes comme critère de jugement principal.
- La variabilité de l'information disponible d'une statine à l'autre et la différence de qualité des essais.

- L'absence d'essais de grande taille comparant plusieurs doses de la même molécule.

Les résultats
La qualité des résultats obtenus sur la mortalité toutes causes est supérieure à celle des résultats (RR) sur les événements cardiovasculaires.
L'exploration de la relation dose-effet ne permet pas de conclure formellement sur son existence ou son absence. La première hypothèse est que les effets sur les lipides sont dose-dépendants, mais ne déterminent pas seuls l'effet sur la prévention de la mortalité toutes causes. La seconde hypothèse est que l'augmentation de la dose entraine une augmentation de l'effet sur la mortalité cardiovasculaire probablement associée à un accroissement des événements indésirables létaux résultant d'un mécanisme biologique voisin..

L'effet classe
La constatation d'un effet classe repose sur l'impossibilité de distinguer les statines entre elles quant à leur efficacité sur la mortalité toutes causes et leurs mécanismes d'action biologiques identiques. Seule une méta-analyse indirecte, qui comparerait les RR des comparaisons de chaque statine avec le placebo (« efficacité absolue »), pourrait confirmer cette conclusion.

► **Conclusions**

Les résultats de cette méta-analyse, qui a inclus 91 essais correspondant à 170 257 patients, complètent et corroborent ceux d'autres revues systématiques publiées sur ce sujet. En particulier elle a démontré l'efficacité des statines sur la réduction de la mortalité toutes causes. Elle suggère en outre :

- l'absence de lien entre la réduction du RR de mortalité toutes causes et la nature de la situation pathologique initiale du patient (sauf pour l'insuffisance cardiaque). Ceci combiné aux résultats de l'exploration du modèle d'effet[37] (cf. paragraphe 2.2.3), signifie qu'en pratique, seul le risque CV initial des patients est à prendre en compte pour définir la population cible,
- l'absence d'arguments contre un effet classe des statines.

Les points clés de ces résultats sont les suivants :
Les statines réduisent la mortalité toute cause
Comme un groupe, les statines réduisent la mortalité toutes causes. La réduction relative est d'environ 10%. En valeur absolue, elle dépend du risque cardiovasculaire du patient : plus le risque cardiovasculaire des patients est élevé plus le bénéfice est grand.

Les statines réduisent le risque de survenue d'événements cardiovasculaires
Les statines réduisent le risque de survenue d'un événement CV de 15 à 23% selon l'événement, sans qu'il soit possible, à partir des données disponibles de se prononcer avec certitude sur l'existence ou non d'un effet classe. De plus, il est impossible de dire si l'effet sur la mortalité toute cause est partiellement spécifique ou s'il résulte des effets sur les événements cardiovasculaires.

A quelle dose ?
Il n'existe pas, dans la plage de doses pour laquelle nous disposons de données publiées, de relation dose-effet nette sur le critère mortalité toutes causes. En effet, l'hétérogénéité des niveaux de risque CV et la variabilité des profils des patients inclus dans les études publiées ainsi que les différentes doses de statines utilisées rendent la comparaison statines/doses délicate.
Néanmoins, d'après la méta-analyse le mode "ajustement"[38] de la posologie semble plus efficace qu'une dose fixe.

[37] Etude de la variation de l'effet (risque relatif) de décès sous statines d'un essai à l'autre en fonction du taux de décès dans le bras témoin
[38] La dose est adaptée en fonction d'un paramètre biologique

Effet classe ?
Sur le critère mortalité toutes causes, les statines qui sont à la disposition des médecins en France ne se distinguent guère. Aucun argument contre un effet classe sur l'objectif thérapeutique « réduction de la mortalité toutes causes » ne peut être tiré de ces résultats.

Situation pathologique ou risque cardiovasculaire ?
Aucune situation pathologique (à l'exception de l'insuffisance cardiaque) ne semble influencer le bénéfice d'un traitement par statines. Plus que la situation pathologique, c'est le niveau de risque cardiovasculaire initial du patient qui détermine le bénéfice individuel et collectif.

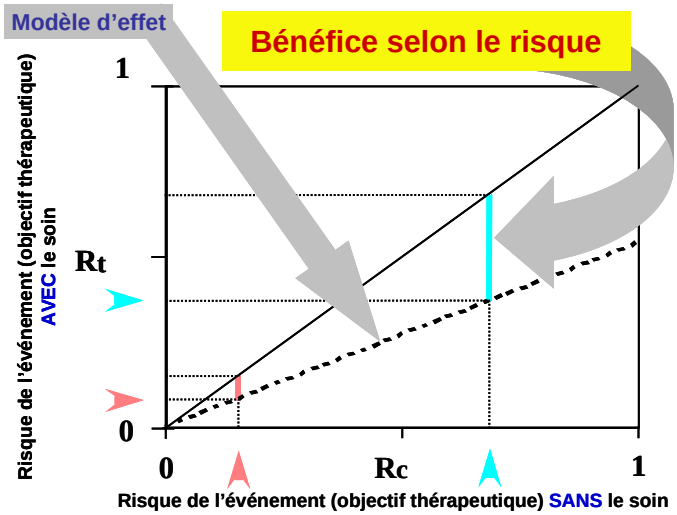
2.2.3 Modèle d'effet des statines

► La loi du modèle d'effet

La loi du modèle d'effet exprime la relation entre le risque d'événement (fréquence de la mortalité toutes causes) avec traitement et le risque d'événement sans traitement. La relation est spécifique d'un traitement et d'un objectif thérapeutique (cf. description du modèle d'effet dans le document pdf annéxé à ce rapport).

La figure 5 détaille les composantes du modèle d'effet. Elle met en évidence le bénéfice « absolu » [F[39]F]) qui peut être espéré du traitement chez un patient dont le risque avant traitement est connu .
Le modèle d'effet doit être vu comme la loi *théorique* qui régit l'effet du traitement. Il est en effet des situations où l'insuffisance des données disponibles n'autorise pas l'usage des méthodes d'exploration du modèle d'effet [F[40]F].

Figure 5. Modèle d'effet



La connaissance du modèle d'effet d'un traitement a plusieurs utilités :

- calculer la fonction reliant le bénéfice du traitement au risque « spontané » (risque naturel) de l'événement que l'on cherche à éviter (c'est à dire l'objectif thérapeutique).

[39] Le bénéfice absolu est la différence des deux fréquences Rc et Rt ; il se distingue des autres expressions de l'efficacité d'une thérapeutique comme le risque relatif ou le nombre de sujets à traiter car il est de toutes ces expressions celles qui traduit le mieux la quantité d'efficacité qui concerne le patient
[40] Dans ces cas, on fait l'hypothèse que le modèle est multiplicatif – le bénéfice absolu est proportionnel à Rc –, car c'est, semble-t-il, le plus fréquent

- calculer le nombre d'événements évités par le traitement dans une population donnée à condition de connaître la distribution du risque d'événement sans traitement dans cette population pour un temps donné [[41]].
- explorer la population cible, c'est-à-dire l'ensemble des sujets qui vont tirer un bénéfice du traitement.
- définir un seuil au dessus duquel le bénéfice est considéré comme suffisant.

Des patients dont les risques spontanés Rc (sans traitement) sont différents doivent s'attendre à des bénéfices différents du même traitement (cf. Figure 5).
Plus le risque spontané Rc est faible plus le bénéfice pour le patient est faible.

► Pourquoi explorer le modèle d'effet des statines ?

Afin d'identifier sa forme qui peut être linéaire ou curvilinéaire avec un seuil naturel ou sans seuil. La connaissance du modèle d'effet est utile pour identifier ou non « l'effet classe » ainsi que les catégories de patients à risque cardiovasculaire pour lesquelles les statines sont les plus efficaces en termes de réduction de mortalité toutes causes.

► Résultats

La méta-analyse sur données résumées réalisées dans ce travail a été un préalable à l'estimation du modèle d'effet.
Les figures ci-dessous suggèrent que le modèle d'effet des statines est linéaire multiplicatif car les interceptes ne sont pas différents de 0.

Par conséquent, on peut admettre que :
Le risque relatif pour chaque statine et combinaison dosexproduit estime correctement la grandeur de son efficacité.

Sur les durées de traitement explorées par les essais inclus, les statines n'entraînent pas de surmortalité notable.

En conséquence, ce qui détermine le bénéfice individuel du traitement n'est pas la situation pathologique initiale mais le risque cardiovasculaire du patient dont on admettra que le risque de décès toutes causes lui est proportionnel (cf. figure 6).

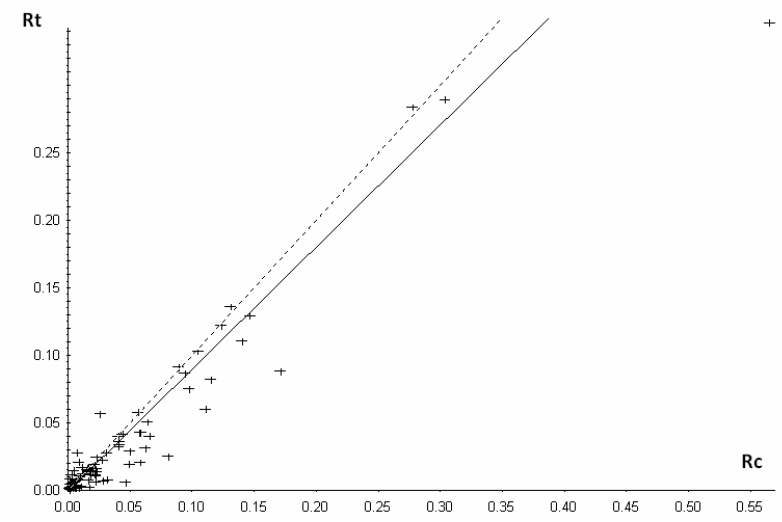
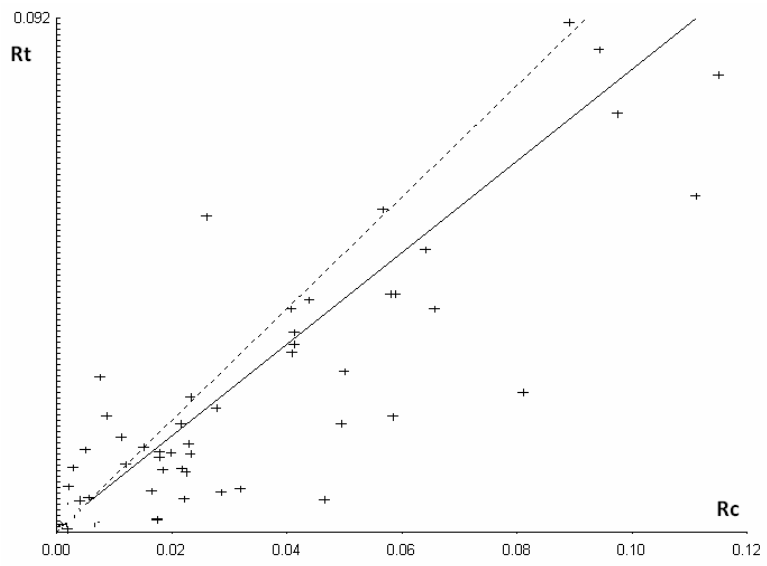


Figure 6 : Représentation du modèle d'effet pour la mortalité toute cause.
Chaque point (+) représente un essai. En abscisse, le risque sans traitement (Rc) est égal à la fréquence des décès dans le groupe contrôle de chaque essai et en ordonnée, le même risque est égal à la fréquence des décès dans le groupe traité par une statine (Rt). La droite en pointillés représente la diagonale principale (Rt = Rc). La droite en trait plein représente le modèle d'effet.

[41] Cet exercice a été réalisé pour les statines et la mortalité toutes causes dans la population française mais ses résultats ne figurent pas dans ce rapport



Le graphique du haut a été construit avec tous les essais. La pente de la droite est : 0,90 (CI95% : 0,87-0,94), l'intercepte est : -0,000 (CI95% : -0,002- (+) 0,001). Comme on peut s'y attendre avec un modèle d'effet linéaire multiplicatif la pente est égale au risque relatif "moyen" de la méta-analyse.

Le graphique du bas a été construit avec les essais à "bas" risque . La pente de la droite est : 0,82 (CI95% : 0,76-0,89) et l'intercepte : 0,001 (CI95% : -0,001- (+) 0,002).

► **Conclusions concernant l'exploration du modèle d'effet**

Le modèle d'effet des statines prises globalement est linéaire multiplicatif. En raison de l'homogénéité des statines quant à leurs modes d'action pharmacologique, on peut admettre que ce modèle d'effet s'applique à toutes les molécules de la classe.

Ce constat est en faveur de l'effet classe.

Le bénéfice absolu du traitement est déterminé par le niveau de risque cardiovasculaire et *non par la situation pathologique initiale du patient*. Ainsi, il n'y a pas lieu de distinguer préventions primaire et secondaire. Simplement, en moyenne les patients en situation de prévention secondaire sont à plus haut risque cardiovasculaire que les sujets en situation de prévention primaire ; pour eux le bénéfice attendu en termes de réduction de la mortalité est donc plus important.

Le bénéfice populationnel du traitement sera fonction de la distribution du risque cardiovasculaire dans la population traitée.

3 Données de tolérance des statines

Afin de se prononcer sur le rapport bénéfice/risques des statines, une synthèse des données de tolérance relatives à cette classe a été jugée nécessaire par les experts des groupes de travail et de lecture. Dans ce contexte, les chapitres ci-dessous présentent les données issues des méta-analyses publiées depuis 2005 sur l'efficacité clinique des statines, des méta-analyses ayant précisément étudié la tolérance et les données de la pharmacovigilance de l'Afssaps depuis 2005.

3.1 Données de tolérance rapportées dans les méta-analyses sur efficacité des statines

3.1.1 CTT, {Baigent 2005, ID 2247}

► **Cancers**

Au total, 5 103 cancers ont été déclarés : 2567/39 886 (6,4%) sous statines *versus* 2 536/39 865 (6,4%) dans le groupe contrôle, soit un risque relatif de 1, IC 95% [0,95 ; 1,06], NS.
Les auteurs de l'étude ont précisé que la relation entre la baisse de 0,1 mmol/l du LDL-c et l'incidence des cancers n'avait pas été déterminée.

► **Rhabdomyolyses**

Au total 15 cas de rhabdomyolyses ont été observés : 9 /39 884 (0,023%) dans le groupe statine versus 6 / 39 817 (0,0023%) dans le groupe contrôle (NS).

3.1.2 Cannon 2006, ID 550

Les données de tolérance ont été appréciées étude par étude. Aucune analyse poolée n'est disponible dans l'article. Globalement, la fréquence des événements indésirables (rhabdomyolyses, élévations des CPK et des ALAT-ASAT) a été augmentée avec les statines à forte dose par rapport aux statines à dose standard ; aucune analyse statistique n'a été effectuée sur ces données.

3.1.3 NICE, {Ward 2007 62}

Les données de tolérance disponibles dans le rapport du NICE concernent les statines (hors rosuvastatine) dans leur ensemble.
L'institution notait que les événements indésirables observés sous statines étaient globalement mineurs et transitoires : maux de tête, vertiges, rash, diarrhées, douleurs abdominales, constipation et flatulence.
Par ailleurs, les événements indésirables potentiellement graves étaient rares et comprenaient : les élévations des transaminases, les neuropathies périphériques et les myopathies. En l'absence d'arrêt du traitement par statines, les myopathies pouvaient évoluer en rhabdomyolyses ou en insuffisance rénale aiguë.
Les données agrégées des essais cliniques inclus dans la méta-analyse du NICE indiquaient que 6 cas de rhabdomyolyses sur 47 637 patients avaient été observés sous statines *versus* 4/47 180 dans le groupe contrôle. Néanmoins, les auteurs précisaient que du fait de la sélection des patients dans ces études et du suivi rapproché des investigateurs, le risque de rhabdomyolyses était sous-estimé.
Enfin, le rapport présentait également des données post-marketing (jusqu'en 2001) issues de la FDA. Ces données étaient exprimées en pourcentage de rhabdomyolyses déclarées par million de prescriptions : pravastatine 0,04, simvastatine 0,12, fluvastatine 0,00, atorvastatine 0,04, cérivastatine 3,16.

3.1.4 BMJ, juillet 2009[42]

Au total, 2 351 cancers ont été déclarés : 1 146/25 971 (4,4%) sous statines *versus* 1 205/26 056 (4,6%) dans le groupe contrôle, soit un risque relatif de 0,97, IC 95% [0,89 ; 1,05], NS.
Les auteurs ont précisé que la relation entre statine et le risque de développer un cancer n'a pas été déterminée.

3.2 Synthèse des MA publiées sur la tolérance des statines

3.2.1 {Mc Clure 2007, ID 207}

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer la tolérance sous statines au cours d'essais cliniques randomisés.
Les études sélectionnées étaient comparatives statines *versus* placebo, randomisées, en double aveugle réalisées entre 1982 et 2006.
Sur la base de ces critères, 119 études ont été sélectionnées (15 études avec la lovastatine, 43 études avec la pravastatine, 27 études avec la simvastatine, 15 études avec la fluvastatine, 17 études avec l'atorvastatine, 4 études avec la cérivastatine et 2 études avec la rosuvastatine, environ 86 000 patients inclus au total).
Le nombre d'arrêts de traitement et les rhabdomyolyses ont été définis comme critères principaux de jugement. L'analyse statistique a été effectuée par Peto odds-Ratio (POR) compte-tenu de la rareté des effets observés.

► Résultats

Arrêt de traitement médicamenteux :
En excluant les études avec la cérivastatine, des arrêts de traitement ont été observés chez 4 363/46 747 patients sous statines *versus* 4 322/39 281 patients sous placebo. Le POR global observé sous statines était de 0,88 [0,84 ; 0,93], p<0,001.

[42] "The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials " J J Brugts et al. BMJ 2009

La méta-analyse a révélé une absence d'hétérogénéité entre les statines.

Rhabdomyolyses :
Au total 13/ 41 890 cas de rhabdomyolyses ont été observés sous statines. Le POR global observé sous statines était de 1,59 [0,54 ; 4, 70], p= 0,544.

► **Conclusion des auteurs**

Les résultats de cette méta-analyse ont révélé une réduction de l'ordre de 22% des arrêts de traitement sous statines par rapport au placebo. Le traitement pas statines était par ailleurs associé à une élévation du risque de survenue de rhabdomyolyses par rapport au placebo.

3.2.2 MA de Silva, {Silva 2005, ID 1877}

Cette méta-analyse a évalué la tolérance observée sous statines au cours d'essais cliniques randomisés en prévention cardiovasculaire. L'ensemble des événements indésirables (de toute nature) a été étudié et une étude spécifique des événements indésirables sévères (rhabdomyolyses, myalgies, myopathies, élévation des CPK et des transaminases) a été réalisée. Une comparaison des statines deux à deux à également été effectuée. La tolérance a été appréciée par molécule et pas par combinaison molécule/dosage, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile.
Les études sélectionnées étaient prospectives, randomisées comparatives statines *versus* satines ou placebo réalisées en prévention primaire ou secondaire, publiées depuis 1966.
Sur la base de ces critères, 18 études ont été sélectionnées représentant 71 108 patients.

► **Résultats**

Evénements indésirables
Au total, 1 017/36 062 des patients traités par statines *versus* 811/35 046 patients traités par placebo ont présenté des événements indésirables. Le risque de présenter un événement indésirable a été augmenté de 39 % sous statine par rapport au placebo (OR = 1,40, IC 95 % [1,09 ; 1,80], p=0,008).

- Fluvastatine *versus* atorvastatine : OR 0,256 [0,177 ; 0,370], p<0,001
- Pravastatine *versus* atorvastatine : OR 0,49 [0,429 ; 0,559], p<0,001
- Fluvastatine *versus* pravastatine : OR 0,523 [0,364 ; 0,753], p<0,001
- Pravastatine *versus* simvastatine : OR 0,91 [0,805 ; 1,03], NS
- Fluvastatine *versus* simvastatine : OR 0,575 [0,399 ; 0,828], p=0,003
- Simvastatine *versus* atorvastatine : OR 0,446 [0,390 ; 0,510], p<0,001

Myopathie
Au total 316/ 36 062 des patients traités par statines *versus* 253/35 046 patients traités par placebo ont présenté des myopathies, p<0,001.

Rhabdomyolyses
Au total 6 cas ont été observés : 3 sous statines *versus* 3 sous placebo.

Myalgies

- Fluvastatine *versus* atorvastatine : OR 0,276 [0,175 ; 0,437], p<0,001
- Pravastatine *versus* atorvastatine : OR 0,428 [0,360 ; 0,510], p<0,001
- Fluvastatine *versus* pravastatine : OR 0,645 [0,409 ; 1,017], NS
- Pravastatine *versus* simvastatine : OR 0,532 [0,437 ; 0,648], p<0,001
- Fluvastatine *versus* simvastatine : OR 1,212 [0,759 ; 1,934], NS
- Simvastatine *versus* atorvastatine : OR 0,228 [0,186 ; 0,279], p<0,001

CPK
Au total 81/ 36 062 des patients traités par statines *versus* 64/35 046 patients traités par placebo ont présentés des élévations des CPK, p=0,001.

- Fluvastatine *versus* atorvastatine : OR 0,222 [0,013 ; 3,896], NS
- Pravastatine *versus* atorvastatine : OR 1,102 [0,468 ; 2,592], NS
- Fluvastatine *versus* pravastatine : OR 0,211 [0,013 ; 3,489], NS

- Pravastatine *versus* simvastatine : OR 2,106 [1,254 ; 3,535], p=0,005
- Fluvastatine *versus* simvastatine : OR 0,102 [0,006; 1,650], NS
- Simvastatine *versus* atorvastatine : OR 2,32 [1,046 ; 5,146], p=0,038

ALAT
Au total 609/ 36 062 des patients traités par statines *versus* 487/35 046 patients traités par placebo ont présenté des élévations des ALAT, p=0,002.

- Fluvastatine *versus* atorvastatine : OR 0,246 [0,133 ; 0,454], p<0,001
- Pravastatine *versus* atorvastatine : OR 0,572 [0,465 ; 0,704], p<0,001
- Fluvastatine *versus* pravastatine : OR 0,429 [0,234 ; 0,787], p=0,006
- Pravastatine *versus* simvastatine : OR 1,225 [1,03; 1,457], p=0,022
- Fluvastatine *versus* simvastatine : OR 0,350 [0,192; 0,640], p=0,001
- Simvastatine *versus* atorvastatine : OR 0,701[0,574 ; 0,856], p<0,001

► Conclusion des auteurs

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que les événements indésirables sévères sont peu fréquents mais plus fréquents sous statines que sous placebo. Le profil de tolérance des statines semble différent d'une statine à l'autre ; les événements indésirables les plus sévères sont observés sous atorvastatine > simvastatine=pravastatine=lovastatine> fluvastatine. La tolérance a été appréciée par molécule et pas par combinaison molécule/dosage, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile.

3.2.3 MA de Bonovas, {Bonovas 2006, ID}

Cette méta-analyse a évalué l'impact des traitements par statine sur l'incidence des cancers et notamment des cancers des voies respiratoires.

Les études sélectionnées étaient randomisées et contrôlées *versus* placebo ou prise en charge habituelle et devaient avoir étudié l'exposition des statines sur le risque de cancers. Elles ont réalisées entre 1966 et 2005.
Sur la base de ces critères, 35 études ont été sélectionnées (6 études avec l'atorvastatine, 5 études avec la lovastatine, 14 études avec la pravastatine, 6 études avec la simvastatine, 3 études avec la fluvastatine, environ 109 143 patients inclus au total). La durée moyenne de suivi a été de 4,5 ans.

► Résultats

Risque de cancer global
Au cours de la période de suivi, une proportion de 5,91% de cancers (n=6 447), correspondant à une incidence de 0,0132 cancer par an, a été observée.
Aucune des 35 études n'a pas mis en évidence de lien entre le traitement par statines et une augmentation du risque de cancer (RR = 0,99, IC 95% [0,94 : 1,04], NS). Cette absence a été confirmée pour chacune des statines étudiées.

Risque de cancers des voies respiratoires
Sept des 35 études incluses, concernant plus de 3 000 patients pendant un suivi moyen de 3 ans, ont étudié l'impact du traitement par statines sur les cancers des voies respiratoires.
Au cours de la période de suivi, les cancers des voies respiratoires ont été observés avec une incidence de 1,35% (426 cas) dans le groupe statine *versus* 1,41% (448 cas) dans le groupe contrôle. La méta-analyse des données de ces sept études n'a pas mis en évidence de lien entre le traitement par statines et une augmentation du risque de cancer des voies respiratoires (RR = 0,95, IC 95% [0,83 : 1,09], NS).

► Conclusion des auteurs

Les résultats de cette méta-analyse n'ont pas mis en évidence de lien entre le traitement par statines et une augmentation ou une réduction du risque de cancer (RR = 0,99, IC 95% [0,94 : 1,04], NS).

3.3 Données de pharmacovigilance de l'Afssaps, 2009[43]

Les statines ont fait l'objet d'une surveillance depuis leurs mises sur le marché, notamment à la suite du retrait de la cérivastatine pour des cas de rhabdomyolyses dont certains d'évolution fatale.

- Une revue des effets musculaires a été réalisée par le groupe Européen de Pharmacovigilance (PhVWP) en 2002. Elle avait pour objectif d'évaluer le risque de survenue d'effets indésirables musculaire avec les autres statines : l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine. Cette réévaluation a donné lieu à un renforcement des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et notamment l'identification des populations et situations à risque de survenue d'effets musculaires graves et la proposition d'une surveillance biologique et clinique. Ces populations et situations à risque identifiées sont : l'insuffisance rénale, l'hypothyroïdie non équilibrée, les antécédents de toxicité musculaire avec un fibrate ou une statine, les antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire, l'abus d'alcool ou les personnes âgées de plus de 70 ans. Quand à la surveillance biologique des CPK, il est recommandé d'interpréter les résultats en tenant compte d'autres facteurs potentiels pouvant entraîner un dommage musculaire provisoire tel qu'un effort musculaire intense ou un traumatisme musculaire.
- En novembre 2002, l'étude PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease) a été publiée dans la revue du Lancet. Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé qui a inclus 5 804 patients âgés de 70 à 82 ans. Cette étude a montré une diminution du taux de décès par maladie cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal. Cependant, il a été observé une incidence plus élevée de nouveaux cas de cancer dans le groupe de patients traités par pravastatine par rapport au groupe placebo. L'angiogénèse a été évoquée comme mécanisme possible et ce mécanisme pourrait concerner toute la classe des statines.
- A la suite de cette publication, le PhVWP a revu l'ensemble des données pré-cliniques et cliniques de toute la classe des statines. Il a conclu que les données précliniques n'identifiaient pas de relation entre la survenue d'un cancer et la prise d'une statine. De plus, les données cliniques disponibles étaient rassurantes et ne fournissaient pas de preuve concernant une augmentation du risque de cancer sous statines. Ces constations ont été corroborées dans les études et méta-analyses présentées dans les paragraphes précédents.
- En 2007, l'étude SPARCL (Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels) a été publiée dans la revue du New England Journal of Medecine. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé incluant 4 731 patients âgés de 21 à 92 ans, avec un LDL-c à 3,4 mmol/L. Il visait à évaluer l'effet de l'atorvastatine 80 mg sur la prévention des AVC ou AIT chez des patients sans antécédent de maladie coronaire, et ayant eu un AVC ou un AIT un à six mois avant leur inclusion dans l'essai clinique. Il a été observé une baisse du taux d'AVC fatal ou non-fatal dans le groupe atorvastatine par rapport au groupe placebo. La mortalité toutes causes était similaire dans les deux groupes. Cependant, le risque d'AVC hémorragique était augmenté dans le groupe atorvastatine 80 mg par rapport au groupe placebo chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique, ou d'infartcus cérébral. De même la mortalité toutes causes était plus élevée dans le groupe atorvastatine 80 mg par rapport au groupe placebo chez les patients ayant eu un AVC hémorragique. La mortalité était similaire dans le groupe atorvastatine 80 mg et placebo chez les patients ayant un antécédent d'infartcus cérébral. Le RCP d'atorvastatine a été modifié en conséquence.
  Compte-tenu de ces résultats, le Pharmacovilange Working Party, a décidé d'analyser les données disponibles avec les autres statines. Cette revue n'a pas identifié d'augmentation du risque d'AVC hémorragique avec d'autres molécules.
- En 2007, le PhVWP a également revu les effets indésirables suivants : troubles du sommeil, troubles de la mémoire, dépression, pneumopathie interstitielle, impuissance et troubles mictionnels. Seuls les troubles mictionnels n'ont pas été retenus. L'implémentation

[43] Requête effectuée directement auprès de l'Afssaps en Juin 2009

n'est pas finalisée au niveau européen car certains laboratoires contestent cette mise à jour du RCP.

- Au niveau national, les statines ont fait l'objet de plusieurs enquêtes et points qui sont résumés dans le Tableau 10.

3.4 Conclusion sur la tolérance des statines

La tolérance des statines a été évaluée dans le cadre d'études cliniques et méta-analyses et a fait l'objet d'un suivi particulier de l'Afssaps depuis leur mise sur le marché, notamment à la suite du retrait de la cérivastatine pour des cas de rhabdomyolyses dont certains d'évolution fatale.
La méta-analyse des données de tolérance n'a pas été réalisée par la HAS mais les données issues des sources précitées indiquent que les statines possèdent généralement un bon profil de tolérance sans réelle possibilité de les distinguer. Toutefois, l'utilisation de fortes doses de statines semble entrainer une augmentation des événements indésirables : ainsi, l'atorvastatine 80 mg doit être utilisée avec prudence (étude SPARCL).

Les événements indésirables sévères sont peu fréquents (<1%) et représentés essentiellement par les rhabdomyolyses et myalgies, les élévations des transaminases (ASAT et ALAT) et des CPK. Le lien entre les statines et le risque de cancer n'a pas été démontré.

La rosuvastatine, mise sur le marché en 2005, est la molécule sur laquelle il existe le moins de données tolérance disponibles (molécule non prise en compte dans la plupart des méta-analyses, peu de données de pharmacovigilance)

Au final, le rapport bénéfice/risque des statines est positif.

Tableau 10. Données de pharmacovigilance sur les statines

Date de présentation en CT/ CN	Type	Objet	Conclusions
CN : Novembre 2000	Enquête officielle de pharmacovigilance	Tendinopathies et statines	La commission nationale a considéré qu'il s'agissait d'un effet classe et a émis un avis favorable pour l'ajout en 4.8 du RCP du libellé suivant : « des cas de tendinopathies parfois compliqués de rupture ont été exceptionnellement rapportés »
CT : Janvier 2004 / Novembre 2005	Enquête officielle de pharmacovigilance	Statines et pneumopathies interstitielles	Le RCPV rapporteur (HEGP) a proposé d'ajouter dans la monographie des statines la possibilité de survenue de pneumopathies interstitielles. Les résultats de l'enquête devaient être présentés à la commission nationale de pharmacovigilance qui devait statuer sur la pertinence d'informer les prescripteurs sur le risque exceptionnel mais grave d'atteinte pulmonaire sous statines. Cet effet indésirable fait partie des effets de classe revus par le PhWP et à ajouter dans les RCP des statines. Le plan d'implémentation est en cours au niveau européen.
CT : Janvier 2004 / Septembre 2009	Enquête officielle de pharmacovigilance	Statines et lupus	Les résultats de la 1ere enquête, réalisée par le CRPV de l'HEGP en 2004 ne justifiait pas une modification du RCP des statines. Une mise à jour de l'enquête nationale de pharmacovigilance concernant statines et lupus est actuellement en cours. Les résultats de l'enquête devraient être présentés lors d'un prochain comité technique (avant fin 2009). A noter que la plupart des RCP des statines sont en 4.8 : réactions de type lupus érythémateux, syndrome pseudo-lupique, syndrome lupique.
CT : février 2005	Point	Gynécomasties et statines	Le comité technique a conclu que compte-tenu des données disponibles, le risque de survenue avec les statines restait très rare, voire exceptionnel. L'existence de trois cas de ré-introduction positive et d'une chronologie compatible dans la moitié des cas n'a pas été jugée suffisante pour faire figurer cet effet indésirable dans le RCP des statines.
CT : février 2005	Point	Impuissance et statines	L'analyse des données fournies par le CRPV ont suggéré qu'il existait peut-être un lien de causalité entre un traitement par statines et la survenue d'impuissance. Cependant plusieurs facteurs confondants ont rendu l'analyse des cas difficile (âge, antécédents CV, diabète, traitements associés). Le comité technique a considéré que ces données n'étaient pas suffisamment probantes pour modifier le RCP de l'ensemble de la classe même si cet effet figure dans le RCP de l'atorvastatine. Cet effet indésirable fait partie des effets de classe revue par le phVWP à ajouter dans le RCP des statines. Le plan d'implémentation est en cours au niveau européen.

4 Efficience des statines selon le profil des patients : une revue de la littérature

4.1 Littérature identifiée

4.1.1 Comparateurs

Comme précisé au début du rapport, deux comparateurs ont été retenus pour analyser l'efficience des statines :

- Le groupe de travail a souhaité que les études médico-économiques ayant comparé les statines au placebo soient présentées afin de documenter l'efficience de chaque molécule par rapport à l'absence de traitement médicamenteux dans une population donnée. Cette littérature constitue l'essentiel de la littérature économique identifiée par la recherche documentaire ;
- Parallèlement, les études économiques ayant comparé des molécules entre elles ou des molécules identiques mais prescrites à des dosages différents (stratégies conventionnelles *vs* stratégies intensives par exemple) ont été analysées.

4.1.2 Méthodologie de recueil des données économiques

Les études fondées sur des essais contrôlés randomisés ont été privilégiées. Sont distinguées :

- les études ayant directement procédé à un recueil prospectif des données économiques au cours d'un ECR. Ce sont les études piggy-back.
- Les modélisations, principalement des modèles de Markov. Elles utilisent les données d'efficacité d'un ou plusieurs ECR pour extrapoler l'efficacité observée dans les essais à la vie entière des patients et obtenir des années de vie gagnées le plus souvent pondérées par la qualité de vie. Ces données d'efficacité sont mises en regard des données de coûts spécifiques au contexte de soins étudié dans le modèle.

4.1.3 Revues de la littérature

Les revues de la littérature les plus récentes et exhaustives ont été utilisées pour compléter l'analyse des études économiques. Elles ont permis d'une part de s'assurer de l'exhaustivité de notre sélection et d'autre part, d'apporter un éclairage complémentaire sur l'interprétation des résultats des études originales.

- En 2007, une revue de la littérature de l'ensemble des traitements médicamenteux hypolipémiants a été réalisée aux Pays-Bas {Gumbs, 2007 722 /id}. Elle a intégré les publications économiques jusqu'en octobre 2005. Les critères d'inclusion étaient les suivants : évaluations économiques complètes des traitements médicamenteux de prise en charge de l'hypercholestérolémie, fondées sur des données cliniques de haut niveau de preuve (ECR), et présentant des résultats en termes de coût par année de vie gagnée et/ou de coût par Qaly. Au total, 23 articles ont été inclus dans la revue, ils concernaient tous les statines : 4 concernaient uniquement la prévention primaire, 11 la prévention secondaire, 6 concernaient à la fois la prévention primaire et secondaire et deux étaient imprécises à ce sujet. Le placebo ou l'absence de traitement médicamenteux était le comparateur dans la majorité des études (14), une étude a retenu la prise en charge conventionnelle hors traitement et 8 étaient imprécises sur le comparateur retenu.
- Une revue de la littérature néo-zélandaise sur l'atorvastatine a été publiée en 2007 {Plosker, 2007 430 /id}. L'article ne mentionne aucun conflit d'interêt avec l'industriel concerné, ce dernier ayant été associé toutefois à la phase de relecture de l'article avant publication. Ce travail avait pour objectif de présenter les données épidémiologiques et économiques relatives aux maladies cardiovasculaires puis d'analyser la place de l'atorvastatine dans la prévention primaire comme secondaire des événements CV au travers de la littérature médicale et pharmaco-économique. La recherche documentaire a été conduite entre 1980 et 2007 sur Medline et Embase et les auteurs ont également

obtenu de la littérature grise auprès du laboratoire commercialisant l'atorvastatine. L'article était très imprécis sur les critères de sélection des études retenues et il semblerait que les auteurs aient opté pour un état des lieux exhaustif des données disponibles sans réelle exclusion.

- En 2009, le KCE[44] a procédé à une revue de la littérature économique sur la place des statines en prévention primaire {Neyt, 2009 2557 /id}. La recherche documentaire a porté sur la période 2001-2007 (actualisation d'une précédente revue de la littérature conduite jusqu'en 2001 {Franco, 2005 473 /id}) et a concerné les bases Medline, Embase, et celles du Centre for Reviews and Dissemination. Les évaluations économiques complètes comparant deux options ou plus, en prévention primaire, sur la base des coûts et de l'efficacité, et exprimant les résultats en coût par année de vie gagnée ou coût par Qaly ont été retenues. Au total, 11 études ont rempli les critères de sélection : 9 comparant les statines (une molécule ou la classe entière) à l'absence de traitement, et 2 comparant les statines à d'autres interventions de la prévention CV.
- Enfin, la revue la plus récente publiée en 2009, est suédoise {Lindgren, 2009 2574 /id}. Son objectif était de recenser les études économiques fondées sur des essais de haut niveau de preuve, de comparer leurs résultats en expliquant leurs différences le cas échéant. La méthode de recherche de la littérature n'est absolument pas précisée dans l'article. 11 études économiques ont été identifiées et concernaient les essais suivants : 4S, AFCAPS, ASCOT-LLA, CARDS, CARE, HPS, IDEAL, LIPID, LIPS, MIRACL, WOSCOPS.

4.2 Efficience des statines en prévention primaire

4.2.1 Caractéristiques des études analysées

La recherche documentaire n'a pas permis d'identifier de publication ayant étudié le rapport C/E des statines dans des populations à faible risque CV en prévention primaire. Les 5 publications retenues ont concerné des patients sans maladie CV avérée mais à haut risque CV : hypertendus ou diabétiques (Tableau 11).

Toutes étaient des études coût/efficacité fondées directement sur les données de l'essai support ou sur un modèle de Markov. Une seule était une étude coût/conséquences {Straka, 2007 409 /id} ayant comparé l'atorvastatine et la simvastatine dans des populations américaines de patients diabétiques sans maladie coronaire ou des patients présentant plusieurs FDR sans maladie coronaire. Il s'agissait d'un modèle de court-terme (2 ans) qui présentait quelques faiblesses pour les raisons suivantes :

- sa perspective de court-terme pouvait biaiser les résultats dans la mesure où les coûts induits par la prise en charge des événements CV pouvaient encore exister 2 ans après l'événement, tout comme les bénéfices économiques liés à la réduction des événements CV grâce à la stratégie médicamenteuse ;
- l'étude avait pour objectif de comparer les stratégies dites « intensives » (atorvastatine) et « standards » (simvastatine). Or, à aucun moment les auteurs n'ont précisé les dosages journaliers associés à ces stratégies ;
- les données cliniques sur les patients diabétiques, les patients avec plusieurs FDR et ceux avec un syndrome coronarien aigu provenaient d'essais n'ayant pas comparé directement la simvastatine (étude HPS retenue) et l'atorvastatine (CARDS, ASCOT, MIRACL : atorvastatine *versus* placebo). Comme les résultats de l'étude HPS n'ont été disponibles qu'au bout de 2 ans d'essai, pour la 1ere année du modèle, les auteurs ont considéré que le nombre d'événements CV intervenant dans les populations de patients traités par simvastatine était identique à celui des patients traités par placebo. Pour la 2e année du modèle, les auteurs ont utilisé les résultats des essais sur la simvastatine notamment l'étude HPS. Il n'est pas précisé dans l'article si les schémas d'étude et les populations incluses dans les travaux sur l'atorvastatine et la simvastatine étaient suffisamment similaires pour procéder à des comparaisons indirectes de leur efficacité.

[44] Belgian Health Care Knowledge Centre

4.2.2 Résultats chez les patients hypertendus

Les deux études ont conclu à l'intérêt économique d'utiliser les statines par rapport au placebo chez les patients hypertendus.

- Dans l'étude ASCOT-LLA, essai multicentrique randomisé en double aveugle ayant inclus 5168 patients traités par atorvastatine 10 mg et 5137 patients sous placebo, les patients étaient âgés de 40 à 79 ans, hypertendus avec un CT > 6,5 mmol/l et trois autres FDR. L'étude économique de Lindgren a révélé que le traitement médicamenteux de ces patients par atorvastatine 10 mg était une stratégie coût/efficace aussi bien en Suède qu'au Royaume-Uni. Plus de la moitié des coûts de traitement médicamenteux liés à la molécule statine étaient absorbés par la réduction des coûts des autres « postes » et notamment de l'hospitalisation, liés aux événements CV (maladie coronaire, IDM, AVC fatal et non fatal, insuffisance cardiaque, angor stable/instable, maladie artérielle périphérique, arythmies menaçantes).
- Dans l'étude de Straka, la population était composée de patients hypertendus avec au moins 3 FDR additionnels : hypertrophie ventriculaire gauche, AOMI, sexe masculin, âge>55 ans, microalbuminurie, ou protéinurie. Le nombre supplémentaire d'événements CV évités par un traitement par atorvastatine à la place de la simvastatine chez le patient présentant plusieurs FDR était de 109 sur 2 ans (population hypertendue dans le modèle = 14 482). Cette efficacité nécessitait un coût supplémentaire net par patient de 264$ sur les 2 ans.

4.2.3 Résultats chez les patients diabétiques

Toutes les études ont conclu à l'intérêt économique d'utiliser les statines par rapport au placebo chez les patients diabétiques. L'étude CARDS, essai multicentrique contrôlé randomisé britannique avait indiqué que le traitement par atorvastatine 10 mg des patients présentant un diabète de type II, un autre FDR (HTA, rétinopathie, tabac, albuminurie) et un taux de LDL-c normal (< 4,14 mmol/L), réduisait significativement les événements coronaires (IDM, angor instable, syndrome coronaire aigu fatal, arrêt cardiaque) et le risque d'AVC. Les modèles économiques élaborés sur le base de cet essai clinique, tous financés par le laboratoire commercialisant l'atorvastatine, ont conclu à l'efficience du traitement médicamenteux de ces patients par atorvastatine 10 mg *versus* placebo.

- En particulier, une étude française de Lafuma *et al.,* a transposé les résultats de l'essai au contexte de soins français. Elle a révélé qu'en comparaison au placebo, l'utilisation de l'atorvastatine 10 mg était une stratégie coût/efficace avec des ratios de coût/ année de vie gagnée variant de 1418 € à 2506€ (Tableau 11).
- L'analyse économique publiée par Raikou *et al.* a permis de conclure à la pertinence d'utiliser l'atorvastatine 10 mg chez les patients diabétiques indépendamment de leur niveau de LDL-c initial. Après extrapolation des résultats de l'essai à la vie entière des patients, les ratios coût/Qaly étaient toujours inférieurs à 20 000£ (seuil d'acceptabilité au Royaume-Uni), y compris dans les analyses de sensibilité.
- Ramsey et al. ont transposé les résultats de l'étude CARDS au contexte de soins américain. Si l'utilisation de l'atorvastatine atteignait un ratio coût/Qaly prohibitif à 5 ans, il devenait acceptable à 10 ans et la stratégie devenait dominante à 25 ans (à la fois plus efficace et moins coûteuse que le placebo). Le coût net total lié à l'utilisation de l'atorvastatine devenait négatif au bout de 11 ans environ. Les résultats de l'analyse initiale variaient quel que soit le paramètre (utilités, probabilité de décès suite à l'AVC, utilités liées à l'AVC, coût de l'AVC, RR d'un second AVC) mais ils étaient surtout sensibles à la variation du RR de faire un événement coronaire, du RR de faire un AVC, du taux de compliance au traitement médicamenteux particulièrement dans les 4 premières années, et du coût du traitement par statine.
- Dans l'étude de Straka, la population diabétique était composée de patients diagnostiqués avec un diabète de type II et un FDR additionnel parmi l'hypertension, la rétinopathie, la microalbuminurie, la macroalbuminurie et le tabac. Le nombre supplémentaire d'événements CV évités par un traitement par atorvastatine à la place de la simvastatine chez le patient diabétique était de 362 sur 2 ans (population de diabétiques dans le modèle = 46 126). Cette efficacité nécessitait un coût supplémentaire net par patient de 275$ sur les 2 ans.

Tableau 11. Etudes ayant analysé l'efficience des statines **en prévention primaire**

Etude, Pays, Financeur	Traitements	Type d'étude	Essai support	Persp.	Horizon temporel	Coûts, taux d'actualisation	Résultats en analyse initiale	Sensibilité des résultats
Patients hypertendus								
Lindgren , RU, Suède {Lindgren, 2005 387 /id}	Atorvastatine 10 mg / placebo	Piggy back	ASCOT-LLA Critère d'efficacité : nb total d'événements et de procédures évités	Financeur	3,3 ans	Coûts médicaux directs : traitements, consultations, hospitalisation Pas d'actualisation	Coût par EE sur critère combiné : - suède : 12 673 € - RU : 11 693 € Coût par EE sur critère primaire (MC fatale, IDM non fatal) : - Suède : 35 689 € - RU : 38 682 €	
Patients diabétiques								
Ramsey, Etats-Unis {Ramsey, 2008 627 /id} Pfizer	Atorvastatine 10 mg / placebo	Modèle de Markov	CARDS Critère d'efficacité : nb total d'EE Utilité : étude sur les patients diabétiques (EU)	Financeur	25 ans	Coûts médicaux directs : traitements, consultations, hospitalisation, biologie Actualisation des coûts et bénéfices : 3%	Coût/ Qaly Atorvastatine : - 137 276 US$ à 5 ans - 3640 US$ à 10 ans - stratégie dominante à 25 ans	-RR EE (AVC + coronaires) - compliance - coûts traitt
Raikou, RU {Raikou, 2007 411 /id} Pfizer	Atorvastatine 10 mg /placebo	Piggy back Modèle de Markov	CARDS Critère d'efficacité : nb total d'EE Utilité : étude sur les patients diabétiques (RU)	Financeur	3,9 ans (CARDS) Vie entière	Coûts médicaux directs : traitements, consultations, hospitalisation, biologie Actualisation des coûts dans le modèle : 3,5%	ICER : - Coût par EE selon le type d'EE : [4120 £ - 7608 £] - Coût/Qaly : 6848 £	-Réduction du RR d'EC

EE = événement évité - EC = événement coronaire – MC = maladie coronaire – RR = risque relatif – EU = Etats-Unis – RU = Royaume-Uni – ICER = ratio coût/efficacité incremental (par rapport au placebo)

Tableau 11 (suite). Etudes ayant analysé l'efficience statines **en prévention primaire**

Etude, Pays, Financeur	Traitements	Type d'étude	Essai support	Persp.	Horizon temporel	Coûts, taux d'actualisation	Résultats en analyse initiale	Sensibilité des résultats
Patients diabétiques								
Lafuma, France {Lafuma, 2008 666 /id} Pfizer	Atorva 10 mg /placebo	Etude coût/efficacité	CARDS Critère d'efficacité : nb d'EE et de décès évités	Assurance Maladie	3,9 ans	Coût du traitement, coût des événements évités (PMSI)	- Coût/ EE = 3862 € - Coût par décès CV évité = 18 920 € - Coût par décès toutes causes évité = 10 704 € - Coût par AVG = 2506€ (décès CV) - Coût par AVG (décès toutes causes) = 1418€ Pas d'actualisation des coûts et bénéfices (délai trop court)	
Patients hypertendus ou diabétiques								
Straka Etats-Unis Pfizer	Atorva 10 *vs* Simva10 ou 20	Modèle coût/conséquences = nb IDM, AVC et revascularisations	CARDS HPS	MCO (payeur)	2 ans	Coûts directs médicaux = hospitalisation, consultations, traitements (simva = génériques) Taux d'actualisation non appliqué (durée = 2 ans)		

EE = événement évité - EC = événement coronaire – MC = maladie coronaire – RR = risque relatif – EU = Etats-Unis – RU = Royaume-Uni – ICER = ratio coût/efficacité incremental (par rapport au placebo)

4.3 Efficience des statines en prévention secondaire

4.3.1 Présentation des études

En prévention secondaire, 4 études ayant comparé les statines entre elles sont présentées. Elles ont concerné les populations suivantes :

- Patients avec maladie coronaire ou syndrome coronaire aigu : 2 études {Chan, 2007 605 /id;Straka, 2007 409 /id} comparant atorvastatine et simvastatine ;
- Patients avec maladie coronaire stable : 2 études sur l'atorvastatine {Taylor, 2008 942 /id;Lindgren, 2007 392 /id}.

Trois étaient des modèles de Markov ayant raisonné en coût par année de vie gagnée et/ou en coût par Qaly et une était une étude coût/conséquences. Les traitements médicamenteux étudiés étaient systématiquement l'atorvastatine, le plus souvent en comparaison à la simvastatine. Aucune publication n'a comparé plus de deux principes actifs.
Trois des quatre études analysées {Chan, 2007 605 /id;Lindgren, 2007 392 /id;Taylor, 2008 942 /id} étaient de très bonne qualité méthodologique. Elles étaient précises sur les choix et hypothèses faits dans les modèles, sur leurs sources de données et remplissaient aisément les critères relatifs aux bonnes pratiques médico-économiques en termes de comparateur, données cliniques, perspective économique, horizon de l'étude et taux d'actualisation. Les limites de l'étude de Straka ont été présentées dans le chapitre sur la prévention primaire 4.1.2.

4.3.2 Résultats chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu

Dans l'étude de Straka {Straka, 2007 409 /id}, le nombre supplémentaire d'événements CV évités par un traitement par atorvastatine à la place de la simvastatine chez le patient présentant un syndrome coronaire aigu était de 92 sur 4 mois (population présentant un syndrome coronaire aigu dans le modèle = 5293). Dans cette population de patients, le traitement par atorvastatine permettait d'économiser 267$ par patient par rapport à un traitement avec de la simvastatine générique.
L'analyse de Chan ayant comparé les traitements par atorvastatine 80 mg aux traitements par simvastatine 20 mg chez des patients présentant un syndrome coronaire aigu (A to Z, Prove-It) a montré que {Chan, 2007 605 /id} :

- l'utilisation d'une stratégie intensive d'atorvastatine, dans les deux années suivant le syndrome coronaire aigu, permettait un gain de 0,309 années de vie et de 0,352 Qaly par rapport à l'utilisation de la simvastatine à 20 mg : 86% de ce gain en Qaly était expliqué par la réduction de la mortalité.
- Dans l'analyse principale, l'hypothèse retenue était que le bénéfice associé au traitement médicamenteux intensif était constant sur l'ensemble de la période de suivi des patients. Lorsque les auteurs faisaient l'hypothèse que ce bénéfice se réduisait dans le temps (50% à 5 ans puis nul après 5 ans), le nombre de Qaly gagnées avec l'atorvastatine 80 mg passait de 0,352 (analyse initiale) à 0,325 puis 0,297 respectivement.
- La durée moyenne de traitement nécessaire pour gagner un Qaly avec l'atorvastatine 80 mg était de 33 patients-années.
- La stratégie intensive de traitement par atorvastatine 80 mg était à la fois plus efficace et plus coûteuse que la stratégie conventionnelle de traitement par simvastatine 20 mg (la différence de coût journalier de traitement médicamenteux entre les deux stratégies au moment de l'étude était de 1,4$). Selon les hypothèses faites sur le maintien de l'efficacité du traitement médicamenteux dans le temps, il fallait consentir entre 12 400 $ et 27 100$ pour gagner un Qaly supplémentaire avec l'atorvastatine 80 mg. Le ratio coût/efficacité incrémental de l'analyse initiale (efficacité du traitement stable dans le temps) restait toujours inférieur à 31 000$/Qaly, même lorsque la différence de coût de traitement journalier entre l'atorvastatine 80 mg et la simvastatine 20 mg était de 3,5$.

4.3.3 Place des stratégies intensives chez les patients en prévention secondaire de la maladie coronaire

Dans l'essai IDEAL comparant la simvastatine 20 ou 40 mg à l'atorvastatine 80 mg, les coûts totaux par patient variaient selon le pays de 17 138€ à 31 046€ pour l'atorvastatine et de 15 042€ à 29 773€ pour la simvastatine. Selon le pays, entre 31% et 61% du coût de l'atorvastatine était compensé par une réduction des coûts d'hospitalisation ou des coûts indirects. Le coût à consentir par patient pour éviter un événement CV avec l'atorvastatine en comparaison à la simvastatine, variait de 8 330€ en Norvège à 21 177€ en Finlande {Lindgren, 2007 392 /id}. Dans l'étude économique de Lindgren {Lindgren, 2007 392 /id;Plosker, 2007 430 /id}, le traitement par atorvastatine 80 mg était associé à un gain en années de vie actualisé de 13,85 ans (10,47 Qalys), celui par simvastatine 20-40 mg permettant de gagner en moyenne 13,8 ans (10,44 Qalys). La différence d'efficacité en termes d'années de vie gagnée n'était donc pas très importante entre les deux traitement médicamenteux, les ratios coût/efficacité différentiels de l'atorvastatine par rapport à la simvastatine variaient ainsi :

- de 23 261€/ AVG en Norvège à 41 381€/AVG en Finlande
- de 35 210€/Qaly en Norvège à 62 639€/Qaly en Finlande

L'analyse en sous groupes a indiqué que les ratios coût/efficacité décroissaient lorsque le risque CV initial des patients était élevé. Ainsi, en Suède, le ratio coût/efficacité différentiel était de 43 667€/Qaly dans l'analyse de base, 43 196€/Qaly pour les patients masculins, 37 577€ pour les patients hypercholestérolémiques (LDL-c>1,42 g/l), 37 278€ pour les patients âgés de 60 ans ou plus et de 32 623€ pour les patients diabétiques.
Les analyses de sensibilité ont indiqué que le modèle était robuste malgré une sensibilité aux variations des taux d'actualisation (les ratios coût/efficacité baissaient lorsque le taux d'actualisation baissait). Les analyses menées sur les autres paramètres (augmentation de la durée de traitement médicamenteux, utilités décroissantes) n'ont pas modifié les résultats initiaux.
Excepté pour la Finlande, les ratios coût/efficacité étaient inférieurs à 50 000€/Qaly[45]. D'après les auteurs {Lindgren, 2007 392 /id}, l'utilisation de l'atorvastatine 80 mg dans la prise en charge du patient en post-infarctus avec une maladie stabilisée pouvait être considérée comme une stratégie « modérément coût/efficace ». En Finlande, le coût de l'atorvastatine devait être baissé à 1,7 € (coût au moment de l'étude dans le pays : 2,2€) pour que le ratio coût/Qaly revienne sous les 50 000€.

L'analyse économique de Chan ayant comparé les traitements par atorvastatine 80 mg aux traitements par simvastatine 20 mg chez des patients présentant une maladie coronaire stable a montré que {Chan, 2007 605 /id} :

- l'utilisation d'une stratégie intensive d'atorvastatine, pendant 5 ans en moyenne, permettait un gain de 0,028 années de vie et de 0,096 Qaly par rapport à l'utilisation de la simvastatine à 20 mg. La moitié de ce gain en Qaly était expliqué par la réduction du nombre d'AVC.
- Dans l'analyse principale, l'hypothèse retenue est que le bénéfice associé au traitement médicamenteux était constant sur l'ensemble de la période de suivi des patients. Lorsque les auteurs faisaient l'hypothèse que ce bénéfice se réduisait dans le temps (50% à 5 ans puis nul après 5 ans), le nombre de Qaly gagnées avec l'atorvastatine 80 mg passait de 0,096 (analyse initiale) à 0,066 puis 0,037 respectivement.
- La durée moyenne de traitement médicamenteux nécessaire pour gagner un Qaly avec l'atorvastatine 80 mg était de 127 patients-années

Dans l'analyse économique, la stratégie de traitement intensive par atorvastatine 80 mg était à la fois plus efficace et plus coûteuse (la différence de coût journalier de traitement médicamenteux entre les deux stratégies au moment de l'étude était de 1,4$ par patient) que la stratégie conventionnelle de traitement par simvastatine 20 mg.

[45] La classification des ratios coût/efficacité en Suède est la suivante :
- Ratio coût/efficacité faible : <10 000 €/Qaly
- Ratio coût/efficacité moyen ou modéré : < 50 000 €/Qaly
- Ratio coût/efficacité élevé : < 100 000€/Qaly
- Ratio coût/efficacité très élevé : > 100 000€/Qaly

Selon les hypothèses faites sur le maintien de l'efficacité du traitement médicamenteux dans le temps, il fallait consentir entre 33 400 $ et 158 600$ pour gagner un Qaly supplémentaire avec l'atorvastatine 80 mg. Le ratio coût/efficacité incrémental de l'analyse initiale (33 400$/Qaly) s'approchait de 100 000$/Qaly lorsque la différence de coût journalier de traitement médicamenteux était de 2,65$ et de 150 000$/Qaly lorsque cette différence était de 3,55$.

Le modèle de Taylor a concerné trois pays européens ayant participé à l'essai TNT, le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne. Si les données de coûts et de parcours de soins ont été spécifiques pour chaque pays, les auteurs de l'étude ont considéré les paramètres suivants identiques quel que soit le contexte de soins : taux d'événements CV sous traitement médicamenteux, efficacité respective des traitements, utilités des traitements, impact des événements CV sur la survie. Par ailleurs, les patients ont été considérés observants tout au long de leur vie.
Les coûts par année de vie gagnée et par Qaly entre la prescription d'atorvastatine 10mg et celle à 80 mg ont été comparés. Dans chaque pays, le traitement par atorvastatine 80 mg entrainait un gain en années de vie et en Qaly par rapport au traitement par atorvastatine 10 mg (voir Tableau 12). Le coût de l'atorvastatine 10 mg était toujours inférieur à celui du dosage à 80 mg avec un écart plus réduit au Royaume-Uni qu'en Espagne et en Allemagne. Les ratios coûts/efficacité différentiels aussi bien en année de vie gagnée qu'en Qaly étaient inférieurs à 30 000$ (seuil retenu dans ces pays pour considérer une intervention économiquement justifiée) quel que soit le contexte de soins.
D'après le modèle, si le financeur était prêt à payer 30 000 €/Qaly pour l'atorvastatine 80 mg, alors il était assuré de son efficience chez les patients coronariens stables à 99,8% au Royaume-Uni, 86% en Espagne et 96,9% en Allemagne.

Tableau 12. Résultats de l'analyse initiale du modèle de Taylor*****

Traitement/ pays	Coût total par patient € 2005**	AVG**	Qalys gagnées**	ICER € 2005	
Royaume-Uni				**Coût/AVG**	**Coût/Qaly**
ATO 10	8205	11,18	8,51	-	-
ATO 80	9996	11,39	8,69	8600	9500
Espagne					
ATO 10	8301	11,44	8,7	-	-
ATO 80	12181	11,64	8,89	19000	21000
Allemagne					
ATO 10	8155	11,18	8,5	-	-
ATO 80	11051	11,39	8,7	13000	15000

*D'après Taylor {Taylor, 2008 942 /id} - **actualisés à 3,5%

Dans l'essai TNT, une tendance à l'augmentation de la mortalité toutes causes était observée chez les patients traités par atorvastatine 80 mg mais la différence avec les patients traités à 10 mg n'était pas significative et l'essai n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence significative sur ce critère dans les deux groupes. Ainsi, dans l'analyse initiale, les auteurs du modèle ont considéré que la mortalité toutes causes était identique dans les deux groupes. Par la suite, dans une analyse complémentaire, les chiffres de mortalité toutes causes observés dans l'essai TNT ont été intégrés au modèle, ce qui a fait varier les ratios coût/efficacité et coût/utilité. Ainsi :

- Au Royaume-Uni, le coût à consentir pour gagner une année de vie supplémentaire avec l'atorvastatine 80 mg était de 18 500€, et de 15 800€/ Qaly ;
- En Espagne, ce coût incrémental était de 40 000€/ AVG et de 34 000/Qaly
- En Allemagne, ce coût incrémental était de 28 000€/AVG et de 24 000/Qaly.
- D'après les auteurs, ces ratios restaient tout de même « acceptables » si on raisonnait en Qaly et ne dépassaient pas le seuil admis excepté en Espagne.

Les résultats des analyses de sensibilités étaient similaires selon les pays : le modèle était surtout sensible aux variations des coûts journaliers de traitement par atorvastatine 80 ou 10 mg ainsi

qu'au risque relatif de faire un IDM. Aucune sensibilité aux variations des utilités, des coûts des événements CV mineurs et des RR de faire un événement mineur, n'a été observée.

4.4 Discussion et conclusion sur la revue de la littérature

Au total, les ratios coût/efficacité ou coût/utilité des statines contre placebo étaient tous considérés comme acceptables dans les populations concernées et les contextes de soins étudiés. Ces études ont concerné des populations à haut risque CV en prévention primaire (patients présentant plusieurs FDR CV) ou en prévention secondaire. La littérature comparant les statines entre elles en termes d'efficience en morbi-mortalité est peu abondante, restreinte à 3 groupes de patients (prévention primaire à risque CV élevé, prévention secondaire de la maladie coronaire et du syndrome coronarien aigu) et à deux molécules (atorvastatine, simvastatine). Elle concerne essentiellement la comparaison des stratégies dites "intensives" à forts dosages et les stratégies dites "conventionnelles" où le traitement médicamenteux est instauré avec les dosages les plus faibles.

En prévention secondaire, les études sont en faveur des stratégies intensives d'emblée, chez le patient coronarien stable. Ces dernières ont été considérées par tous les auteurs pertinentes d'un point de vue économique. Rappelons que les stratégies intensives ne font pas l'unanimité au sein des recommandations internationales et qu'elles sont rarement préconisées. Concernant le syndrome coronarien aigu, l'utilisation de stratégies intensives d'emblée, serait source d'économie (1 étude) ou présenterait au moins des ratios coût/utilité acceptables (< 50000 $/Qaly).

4.5 Avis des agences européennes d'évaluation sur l'efficience des statines

Trois agences d'évaluation européennes se sont récemment prononcées sur la place des statines dans la prévention CV : le NICE (Royaume-Uni) ; l'IQWIG (Allemagne) et le centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgique). Elles ont été détaillées dans la chapitre sur la mise à jour des recommandations internationales. Deux d'entre elles ont abordé la dimension d'efficience et ont conclu à la pertinence d'un point de vue économique de prescrire la molécule la moins onéreuse.

4.5.1 Avis du NICE

La méta-analyse la plus proche de celle réalisée dans ce rapport est celle publiée en 2007 au Royaume-Uni par Ward et al pour le NICE {Ward, 2007 62 /id}. Leurs conclusions étaient les suivantes : "*Meta-analysis of the available data indicates that statin therapy is associated with a reduced relative risk of all cause mortality, CV mortality, CHD mortality and fatal myocardial infarction. It is also associated with a reduced relative risk of morbidity. It is hardly possible, on the evidence available from the placebo-controlled trials to differentiate between the clinical efficacy of statins*".

Suite à la réalisation de la revue de la littérature, de la méta-analyse et du modèle économique par Ward en 2007 {Ward 2007 62}, le NICE a émis les conclusions suivantes sur la place des statines en initiation de traitement dans la prévention CV {NICE 2008 56} :

- Les statines sont recommandées chez les adultes avec une pathologie CV avérée
- Les statines sont recommandées en prévention primaire de la pathologie CV chez les adultes ayant un risque supérieur à 20% à 10 ans de développer une maladie (risque calculé à partir d'outils validés)
- La décision d'instaurer un traitement médicamenteux par statines doit être prise après avoir informé le patient sur les risques et les bénéfices du traitement médicamenteux et en tenant compte des FDR associés, des co-morbidités et de l'espérance de vie
- A partir du moment où les données cliniques disponibles ne permettent pas de distinguer les statines en termes d'efficacité (sur la mortalité et la morbidité), une fois que la décision de prescription d'une statine est prise, il est recommandé de prescrire la molécule la moins onéreuse en fonction de la dose quotidienne requise.

4.5.2 Avis du KCE

L'objectif de la recommandation du KCE était d'évaluer la place des différentes stratégies de prévention CV (prévention primaire) {KCE 2007 50}. Le rapport évaluait ainsi l'efficacité et l'efficience des mesures diététiques, des statines, de l'arrêt du tabac et de l'aspirine. Concernant

les statines, ses recommandations ont été les suivantes : « *La diminution du cholestérol à l'aide de statines est à considérer comme borderline coût efficace (30 000 € par année de vie gagnée) comparé à l'aspirine pour les hommes à partir de 60 ans et présentant un risque Framingham supérieur à 20% (SCORE d'environ 5%). A la condition expresse que le prix annuel des statines soit inférieur à 90 €, ce qui implique que chacun reçoive une prescription de l'alternative la moins chère. Pour les femmes (de tous âges) et les hommes au-delà de 70 ans, aucune donnée claire n'est disponible au sujet de l'efficacité de la prévention primaire avec statines* ».

Tableau 13 Caractéristiques des études médico-économiques ayant comparé les statines entre elles

Etude, Pays, Financeur	Profil des patients	Traitements comparés	Source des données cliniques	Méthode d'évaluation économique
Etudes européennes				
Lindgren Suède, Danemark, Norvège, Finlande Pfizer	Prévention 2aire de la MC stable (post IDM)	Doses intensives ATO et doses standards de SIM	Essai IDEAL Données de coûts et de consommations médicales recueillies au cours de l'essai	- modèle de Markov, vie entière - perspective de la société - coûts : médicaments (génériques pour la simvastatine), consultations, hospitalisations, coûts indirects (pertes de productivité) - mesure des utilités : revue de la littérature scandinave -taux d'actualisation des coûts et des bénéfices : 3%
Taylor, Espagne, Allemagne Royaume-Uni Financeur NP	Prévention 2aire de la MC stable (ATCD d'iDM, angine, revascularisation…)	Doses intensives ATO (80 mg) et doses standards ATO (10 mg)	Essai TNT Les données de coûts et de consommations médicales n'ont pas été recueillies au cours de l'essai	-modèle de Markov simulant le risque d'évènements majeurs (IDM, AVC, revascularisation, arrêt cardiaque) et mineurs (AOMI, AIT, Angine) et de décès – Vie entière (40 ans max) - perspective du payeur - coûts : médicaments et prise en charge des évènements CV dans la phase aigue (données hospitalières) - mesure des utilités : étude américaine sur les préférences et scores d'utilités associées aux pathologies chroniques - taux d'actualisation des coûts et bénéfices : 3,5%

MC : maladie coronaire - ATO : atorvastatine – SIM : simvastatine – Flu : fluvastatine – LOV : lovstatine – PRA : pravastatine - NP : non précisé dans la publication –
IDM : infarctus du myocarde – AVC : accident vasculaire cérébral – ATCD : antécédents – AIT : accident ischémique transitoire – AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs –

Tableau 13 (suite). Caractéristiques des études médico-économiques ayant comparé les statines entre elles

Etude, Pays, Financeur	Profil des patients	Traitements comparés	Source des données cliniques	Méthode d'évaluation économique
Etudes américaines				
Chan, Etats-Unis Etude indépendante	Prévention de la MC stable ou du SCA	Doses intensives ATO (80 mg) / doses standards SIM (20 mg)	Essai IDEAL Essai TNT Essai A to Z Essai PROVE-IT Analyse poolée des résultats des essais	- modèle de Markov, vie entière modélisant le risque de décès, d'iDM, AVC, revascularisation et ré-hospitalisation - perspective sociétale -coûts directs (hospitalisation, traitement) : taux de remboursement par Medicare (génériques pour la simvastatine), revue de la littérature, données hospitalières - pas de coûts indirects - utilités : revue de la littérature américaine - taux d'actualisation (coûts et bénéfices) : 3%
Straka Etats-Unis Pfizer	Prévention 1aire (diabétiques ou plusieurs FDR) et 2aire (SCA ou MC stable)	ATO 10 (1aire) ATO 40-80 (2aire) SIM 10 ou 20	CARDS : Diabète ASCOTT-LA : FDR IDEAL : MC stable MIRACL : SCA SIM : étude HPS + méta-analyse	- modèle coût/conséquences sur 2 ans (4 mois pour les patients avec un SCA) modélisant le nombre d'IDM, d'AVC et de procédures de revascularisation -Cohorte hypothétique de 100000 patients -Perspective : MCO (payeur) -Coûts directs médicaux phase aigüe et suivi : hospitalisation, traitements (génériques pour la simvastatine), consultations de suivi (revue de la littérature américaine + données hospitalières) -Taux d'actualisation non appliqué (durée = 2 ans)

Synthèse

Les recommandations internationales préconisent les statines comme traitement médicamenteux de première intention en prévention primaire comme secondaire. Si leurs conlusions diffèrent par les objectifs thérapeutiques à atteindre (valeurs de LDL-c à atteindre selon les niveaux de risque des patients), les recommandations restent unanimes sur les populations à traiter et les traitements à préconiser, notamment les patients en prévention secondaire dont la valeur cible biologique est fixée à 0,7g/l dans la majorité des recommandations.

L'intérêt des statines dans la prévention de la mortalité toutes causes et des événements cardio-vasculaires a été à nouveau démontré dans la méta-analyse réalisée dans le cadre de ce travail. Le traitement par statines permet de réduire la mortalité toutes causes de 10%, sans qu'il soit possible de distinguer les molécules entre elles sur ce critère. Par ailleurs, le traitement par statine permet de réduire la survenue des événements CV de 15 à 23% selon les molécules et le type d'événements (mortalité CV, événement CV, événement coronaire, AVC).

La méta-analyse des données de tolérance n'a pas été réalisée dans ce rapport mais les données issues de la littérature et de l'Afssaps indiquent que les statines possèdent un bon profil de tolérance sans réelle possibilité de les distinguer. Toutefois, l'utilisation de fortes doses de statines semble entrainer une augmentation des événements indésirables .

Sur le plan économique, toutes les études ont conclu que le traitement par statine était une stratégie efficiente en comparaison à l'absence de traitement médicamenteux chez les patients en prévention primaire à haut risque CV et les patients en prévention secondaire et ce, quels que soient la molécule et le contexte de soins étudiés. A notre connaissance, aucune donnée économique n'est disponible sur les patients en prévention primaire à faible risque CV.

Traitement de l'hypercholestérolémie : statines et réduction du LDL-c

1 Pourquoi s'intéresser à la baisse du LDL-c ?

Si la mortalité toutes causes et la prévention des événements CV constituent les critères finaux d'efficacité du traitement médicamenteux hypolipémiant recherchés par les praticiens, il est apparu essentiel de s'intéresser à la baisse du LDL-c pour les raisons suivantes :

- En pratique quotidienne, la baisse du LDL-c constitue la cible immédiate du traitement médicamenteux hypolipémiant, même s'il s'agit d'un critère d'efficacité intermédiaire. Par ailleurs, ce paramètre est facilement mesurable et son suivi est facilité par la réalisation de bilans lipidiques réguliers.
- En outre, une corrélation statistique entre la baisse du LDL-c et la réduction des événements CV a été démontrée (voir résultats chapitre précédent) même si la réduction du LDL-c n'explique qu'en partie l'efficacité en termes de morbi-mortalité ;
- Enfin, toutes les recommandations internationales définissent des seuils de LDL-c à atteindre en fonction du niveau de risque CV des patients.

2 Recommandations internationales publiées depuis 2005 sur la prise en charge des anomalies lipidiques

Deux recommandations, publiées depuis 2005, ayant traité spécifiquement de la prise en charge des anomalies lipidiques et de la place des statines ont été retenues : celle de l'American heart association (AHA) et celle de l'IQWIG. Si les recommandations de l'AHA {Fletcher, 2005 33 /id} ont reconnu la place des statines en première intention pour la majorité des patients, elles n'ont pas précisé le type de molécule à utiliser. L'IQWIG {Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2006 61 /id} a, de son côté, évalué les effets indésirables liés à l'utilisation de fortes doses de statines.
Concernant les autres traitements médicamenteux, ils ont été étudiés dans la recommandation de l'AHA et, de son côté, le NICE {National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006 57 /id} a analysé la place de l'ézétimibe dans la prise en charge des anomalies lipidiques.
Afin de ne pas altérer le sens des recommandations, les synthèses ci-dessous reprennent précisément les termes et unités de mesure (mmol/l ou g/l) qui y sont mentionnés.

2.1 Place des statines

D'après les recommandations de l'AHA {Fletcher, 2005 33 /id}, les statines sont les molécules les plus actives sur la baisse du LDL-c. A ce titre, elles constituent le traitement médicamenteux à privilégier chez les patients avec un LDL-c > 1,9 g/l. Le traitement par statines peut être intensifié (dosage non précisé dans la recommandation) chez les patients chez lesquels la valeur cible de LDL-c a été atteinte et qui présentent un taux de TG ≥ 2g/l associé.
Selon l'IQWIG {Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2006 61 /id}, dans les études réalisées avec les plus hautes doses de statines validées par les AMM, les arrêts de traitement médicamenteux pour cause d'effets indésirables ont été plus fréquemment observés avec l'atorvastatine qu'avec la simvastatine. Des élévations des enzymes hépatiques ont été plus fréquemment observées sous atorvastatine que sous simvastatine ou pravastatine.

2.2 Place des autres traitement médicamenteux

D'après l'AHA, l'acide nicotinique ou les fibrates peuvent être proposés chez les patients présentant des élévations des TG et un faible taux de HDL-c.
Par ailleurs, un traitement par fibrates peut être efficace chez les patients avec un taux de TG > 10 g/l.

Concernant la place de l'ézétimibe dans le traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie primaire, le NICE {National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006 57 /id} recommande son utilisation en monothérapie chez les patients adultes pour lesquels les statines seraient contre-indiquées ou mal tolérées. Par ailleurs, l'ézétimibe est recommandé en association aux statines lorsque le cholestérol total ou le LDL-c n'est pas contrôlé de manière appropriée, ou lorsqu'un changement de statines est envisagé.

3 Efficacité biologique en termes de baisse du LDL-c

3.1 Une revue non exhaustive de la littérature

Dans une perspective médico-économique, la recherche documentaire sur l'efficacité biologique des statines (réduction du LDL-c) a concerné uniquement les études ayant comparé les molécules entre elles sur ce critère. En effet, à partir du moment où la modification du taux de LDL-c constitue l'action des statines et que cette propriété est unanimement validée sur le plan scientifique, il ne nous a pas paru utile d'étudier l'efficacité absolue des statines *versus* placebo sur ce critère biologique[46].

A notre connaissance, deux travaux comparant les statines entre elles en termes de baisse du LDL-c ont été publiées. Il s'agit de l'essai américain STELLAR {Jones, 2003 2245 /id} financé par le laboratoire Astra Zeneca commercialisant la rosuvastatine, seul essai à avoir comparé directement les molécules ; et de la méta-analyse de Law {Law, 2003 2521 /id} réalisée en 2003 par une équipe indépendante du Royaume-Uni.

3.2 Essai STELLAR

3.2.1 Objectifs de l'essai

Il s'agissait de comparer l'efficacité biologique en termes de baisse du LDL-c (critère de jugement principal) de la rosuvastatine administrée aux doses de 10, 20, ou 40 mg, de l'atorvastatine (10, 20, 40, 80 mg), de la pravastatine (10, 20, 40 mg) et de la simvastatine (10, 20, 40, 80 mg) après 6 semaines de traitement médicamenteux.

Les objectifs secondaires étaient de comparer l'efficacité des molécules en termes de modification des autres paramètres lipidiques (CT, HDL-c) et en termes d'atteinte des objectifs de LDL-c déclinés par le NCEP-ATPIII[47].

3.2.2 Méthodologie

L'essai a été conduit en ouvert, pendant 6 semaines dans 182 centres américains, en groupes parallèles randomisés. Le traitement médicamenteux était instauré après une période de « régime adapté » de 6 semaines (essai de niveau de preuve 2).

Les analyses biologiques ont été réalisées par un laboratoire central. Six prélèvements sanguins ont été effectués sur les patients inclus : trois avant la randomisation, un au moment de la randomisation, un après 4 semaines de traitement médicamenteux, puis un dernier après 6 semaines de traitement médicamenteux. La valeur initiale de LDL-c a été définie comme étant la moyenne des 2 derniers dosages effectués avant la randomisation, et du dosage effectué au moment de la randomisation.

3.2.3 Population – critères d'inclusion

Les patients éligibles pour l'essai étaient : les hommes et femmes (non enceintes) âgés de plus de 18 ans, avec un LDL-c compris entre 1,60 et 2,5 g/l, et un taux de triglycérides <4g/l stabilisé au début de l'étude.

Les patients pouvaient être en prévention primaire ou secondaire[48]. Au total, 2431 patients ont été inclus dans l'étude et répartis dans les groupes de traitement médicamenteux : 643 ont eu de la

[46] Notons toutefois que la méta-analyse de Law, retenu pour ce chapitre, avait pour objectif de comparer les statines entre elles mais en incluant des etudes contre placebo également.

[47] Selon les définitions retenues par les recommandations du "*Third report of the national cholesterol program – Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (NCEP – ATP III)*"

rosuvastatine (158 à 10 mg, 164 à 20 mg, 158 à 40 mg et 163 à 80 mg), 641 de l'atorvastatine (158 à 10 mg, 156 à 20 mg, 160 à 40 mg, 167 à 80 mg), 655 de la simvastatine (167 à 10 mg, 164 à 20 mg, 159 à 40 mg, 165 à 80 mg) et 492 de la pravastatine (162 à 10 mg, 166 à 20 mg, 164 à 40 mg).

3.2.4 Principaux résultats d'efficacité biologique

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement médicamenteux. Les valeurs initiales de LDL-c variaient en moyenne de 1,87g/l (rosuvastatine 20, pravastatine 20, simvastatine 40) à 1,94 g/l (rosuvastatine 40 mg).
Au terme des 6 semaines de traitement médicamenteux, 94,1% des patients participaient toujours à l'étude (2288 patients).
La rosuvastatine avait entrainé des baisses plus importantes de LDL-c (p<0001). Ainsi, la rosuvastatine 10 à 40 mg générait des réductions moyennes de LDL-c de 46 à 55% par rapport à la valeur initiale du début de l'essai, l'atorvastatine 10 à 80 mg des réductions moyennes de 37 à 51%, la pravastatine 10 à 40mg de 20 à 30% et la simvastatine 10 à 80mg de 28 à 46% (Tableau 16).

3.2.5 Observance

Elle a été mesurée en comptabilisant le nombre de plaquettes de médicaments consommées par rapport à la quantité théorique à distribuer (1 cp par jour pendant 6 semaines). L'observance était similaire entre les différents groupes et variait de 91 à 95%. Les caractéristiques de l'étude (étude à 6 semaines avec critère biologique) constitue une limite à l'analyse rigoureuse de l'observance puisque cette dernière est également évaluée à 6 semaines, alors qu'en réalité un traitement par statines dure plusieurs années.

3.2.6 Evènements indésirables

La proportion de patients avec un événement indésirable et le nombre de sorties d'essai pour événement indésirable était identique entre les groupes de traitement. Les événements les plus fréquemment reportés étaient : douleur, pharyngite, céphalées, myalgie, tous considérés comme modérés[49] par les patients. Deux patients ayant reçu de la rosuvastatine 80 mg ont développé une insuffisance rénale aigue (normalisée à l'arrêt de la statine).

3.3 Méta-analyse de Law

3.3.1 Objectifs de la méta-analyse

Comparer l'efficacité biologique des statines sur la réduction du LDL-c selon la molécule, le dosage et les valeurs initiales de LDL-c.
Deux autres meta-analyses ont été effectuées dans le cadre de cette publication : l'une avait pour objectif d'évaluer l'impact de la durée de traitement médicamenteux (tous hypolipémiants confondus) et de la baisse du LDL-c sur la fréquence des cardiopathies ischémiques, et l'autre visait à établir le lien entre la baisse du LDL-c et fréquence des AVC. Les résultats de ces analyses complémentaires ne seront pas présentés dans le cadre de ce chapitre.

3.3.2 Méthodologie

Elle a été conduite sur 164 essais contrôlés randomisés de court-terme (durée médiane : 8 semaines) portant sur 6 statines : atorvastatine, fluvastatine, lovastatine[50], pravastatine, simvastatine et rosuvastatine. La méta-analyse a été réalisée sur des données publiées (niveau de preuve 1)
Le critère d'efficacité biologique (réduction du LDL-c) a été calculé, pour chaque combinaison molécule-dosage, en effectuant une différence entre la réduction de LDL-c obtenue dans le groupe

[49] En France, la classification des événements indésirables sous le vocable « modéré » n'existe pas, on parle d'évémenents indésirables graves ou non graves. Cette classification en « grave » et « non grave » n'a pas été retrouvée dans l'article STELLAR
[50] La lovastatine n'étant pas commercialisée en France, les résultats sur cette molécule n'ont pas été intégrés.

traitement médicamenteux et celle obtenue dans le groupe placebo. Cette différence était ajustée sur le taux de LDL-c avant traitement.

3.3.3 Critères d'inclusion des études et populations étudiées

La littérature a été recherchée sur les bases Medline, Web of Sciences Databases, et Cochrane Collaboration. Tous les essais contrôlés en double aveugle avec traitement médicamenteux à dose fixe pour chaque groupe ont été inclus quel que soit l'âge des patients.
Dans la plupart des essais, les patients avaient pour seul FDR l'hypercholestérolémie. Dans certains essais, les patients avaient également une HTA, ou un diabète ou une maladie coronaire (non précisée dans la publication).
Les critères d'exclusion des essais ont été les suivants : absence de groupe placebo, essai d'une durée inférieure à 2 semaines, essai avec stratégie thérapeutique incrémentale (les patients du même groupe avaient des doses différentes de la molécule au cours de l'essai) ou association de traitements médicamenteux hypolipémiants, population incluse comprenant des patients avec insuffisance rénale chronique ou des patients avec transplantation.
Elle a concerné 24000 patients traités et 14000 patients sous placebo. La moyenne d'âge des patients était identique entre les groupes traitement médicamenteux et placebo (55 ans). Les valeurs lipidiques moyennes avant traitement étaient également identiques entre les groupes traitement et placebo :

- 6,8 mmol/ pour le CT dans les groupes traités et 6,7 mmol/l dans les groupes placebo
- 4,8 mmol/l pour le LDL-c dans les groupes traités et 4,6 mmol/l dans les groupes placebo.

3.3.4 Principaux résultats d'efficacité biologique : réduction du LDL-c

Malgré les différences de schéma entre l'essai STELLAR (comparaison directe des statines) et la publication de Law (méta-analyse des essais contre placebo), leurs résultats sont strictement comparables. Ils sont présentés dans le Tableau 16.

3.3.5 Evènements indésirables

84 des 164 essais ont renseigné des événements indésirables (1063 patients traités/14197 et 923 patients sous placebo/10568). La méta-analyse de ces données a révélé qu'il n'y avait pas de risque supplémentaire chez les patients traités par rapport aux patients sous placebo.

4 Efficience des statines en termes de baisse du LDL-c

4.1 Un ratio coût/efficacité biologique : pourquoi ?

D'après la méta-analyse réalisée par la HAS (91 essais contrôlés randomisés portant sur 170 257 patients), le traitement par statines permet de réduire la mortalité toutes causes de 10%, le risque de mortalité CV de 15%, le risque d'événement CV de 23%, le risque d'AVC de 19% et le risque d'événement coronaire de 23%.

Cette méta-analyse ainsi que les autres méta-analyses publiées suggèrent que les statines ne peuvent pas être différenciées sur le critère de mortalité toutes causes. Dans ce contexte, la mesure de l'efficience consiste en une minimisation des coûts puisqu'à efficacité équivalente sur le critère de jugement principal, la seule variable vraiment discriminante est le coût des molécules[51]. La prescription rationnelle d'un point de vue économique consisterait donc à prescrire la molécule la moins chère, indépendamment de son dosage et de sa puissance biologique.

Toutefois, les données de la littérature et de la MA proposée dans ce rapport ne permettent pas de se prononcer précisément en faveur ou en défaveur d'un effet classe sur le critère secondaire qu'est la prévention CV. Il semblerait que l'efficacité des statines sur les événements CV soit hétérogène selon les molécules et les dosages. Ceci pourrait être lié à la différence de puissance biologique des molécules puisqu'on sait en 2009, qu'il existe une corrélation statistique entre la réduction des événements CV et baisse du LDL-c, critère d'efficacité biologique.

[51] La tolérance est également un critère à prendre en compte mais les données de tolérance actuellement disponibles ne discriminent pas les statines les unes par rapport aux autres.

Au regard de ces résutats, et dans l'attente d'études ou de méta-analyses permettant de trancher en faveur ou non d'un effet classe à la fois sur la réduction de la mortalité toutes causes et sur la prévention CV, il nous a semblé que le ratio coût/efficacité biologique constituait une approche raisonnable et une étape utile de la mesure de l'efficience des statines.

4.2 Les apports de la littérature internationale sur l'efficience en termes de baisse du LDL-c

4.2.1 Méthodologie des études

Les études ayant mesuré le rapport coût/efficacité des statines en termes de baisse du LDL - c ciblaient toutes la rosuvastatine en comparaison aux autres molécules existantes {Hirsch, 2005 388 /id;Miller, 2005 422 /id;Chong, 2005 427 /id;Costa-Scharplatz, 2008 866 /id;Tran, 2007 394 /id}. Ceci s'explique par le fait que jusque récemment, la rosuvastatine était la seule statine n'ayant pas fait la preuve de son efficacité en termes de morbi-mortalité mais uniquement sur des paramètres biologiques (baisse du LDL-c). L'analyse économique sur cette molécule ne pouvait donc être menée que sur ce critère intermédiaire.
Les 5 études retenues étaient fondées sur les données de l'essai STELLAR et étaient toutes financées par le laboratoire commercialisant la rosuvastatine, Astra Zeneca. A partir des données de STELLAR, les auteurs ont conduit des analyses pharmaco-économiques rétrospectives dans la perspective du système de santé britannique {Hirsch, 2005 388 /id}, du système de santé américain {Miller, 2005 422 /id;Chong, 2005 427 /id} ou du système de santé canadien {Costa-Scharplatz, 2008 866 /id;Tran, 2007 394 /id}.
Dans toutes les études, les données d'efficacité sur 6 semaines provenant de STELLAR, ont été étendues à un suivi hypothétique de 1 an. Les coûts comprenaient uniquement les coûts d'acquisition des statines, seule variable discriminante entre les molécules étudiées (le nombre de consultations et de tests biologiques étaient identiques quel que soit le traitement médicamenteux, les coûts de prise en charge des événements indésirables ont également été exclus du fait de l'équivalence des données de tolérance à 6 semaines dans l'essai). Dans toutes les études, l'analyse coût/efficacité a été privilégiée et deux ratios différentiels ont été mesurés : le coût/% de baisse du LDL-c[52] et le coût à consentir pour qu'un patient atteigne l'objectif de LDL-c recommandé par la European Task Force {Hirsch, 2005 388 /id} ou le Canadian LDL-c Goal {Costa-Scharplatz, 2008 866 /id} ou le NCEP ATP III {Chong, 2005 427 /id;Tran, 2007 394 /id;Miller, 2005 422 /id}.

4.2.2 Résultats des études

Ils sont présentés dans le Tableau 14. Quel que soit le contexte de soins, les études étaient en faveur de la prescription de rosuvastatine qui fournissait les meilleurs résultats sur le plan économique aussi bien en termes de coût/ baisse du LDL-c qu'en termes de patient à l'objectif. Elle était souvent dominante, c'est à dire à la fois plus efficace et moins coûteuse, que les autres molécules et dosages.

► Contexte de soins britannique

Dans l'étude de Hirsch {Hirsch, 2005 388 /id}, la rosuvastatine 10 mg permettait à 69% des patients d'atteindre leur VCB pour un coût total annuel de 23 500£. Pour la même dépense annuelle, l'atorvastatine ne permettait qu'à 44% des patients d'atteindre leur VCB, la pravastatine et la simvastatine à 20% des patients. Le traitement médicamenteux de 100 patients avec de la pravastatine 10 mg coûtait moins cher (21 100£) mais seuls 3 patients atteignaient leur VCB. Pour traiter autant de patients que la rosuvastatine 10 mg (69 patients), il fallait dépenser 37 504£ par an avec de la simvastatine générique à 80 mg.
Les auteurs concluaient que la simvastatine générique était la prescription la plus efficiente lorsqu'une faible réduction de LDL-c était recherchée (<30%), et qu'au-delà de cette réduction de 30% du LDL-c initial, l'utilisation de la rosuvastatine 10 mg était systématiquement la stratégie de

[52] Dans l'étude canadienne de Costa-Scharplatz {Costa-Scharplatz, 2008 866 /id}, les résultats sur les autres paramètres lipidiques, hors de notre champ, ne sont pas présentés.

choix. Les analyses de sensibilité menées sur l'efficacité et le coût des statines ont montré que les résultats étaient robustes aux variations de ces deux paramètres.

► **Contexte de soins canadien**

Dans les études canadiennes {Tran, 2007 394 /id;Costa-Scharplatz, 2008 866 /id}, les traitements médicamenteux les plus efficients en termes de coût/baisse de 1% du LDL-c étaient : la rosuvastatine 10 mg, le générique de la simvastatine 80 mg puis la rosuvastatine 20 mg. Quel que soit le dosage, l'utilisation de l'atorvastatine n'était jamais une stratégie efficiente en comparaison à la rosuvastatine. Les analyses de sensibilité menées dans l'étude de Tran, ont montré que :

- pour que les molécules génériques atteignent le rapport coût/efficacité de la rosuvastatine 10 mg en termes de baisse du LDL-c, il fallait que le prix de la simvastatine 80 mg diminue de 12%, celui de la simvastatine 40 mg de 31% et celui de la pravastatine 10 mg de 68%.
- pour que les molécules génériques atteignent le rapport coût/efficacité de la rosuvastatine 10 mg en termes de patient à l'objectif de LDL-c, il fallait que le prix de la simvastatine 80 mg diminue de 11% et celui de la simvastatine 40 mg de 40%.

► **Contexte de soins américain**

Dans l'étude de Miller {Miller, 2005 422 /id}, la rosuvastatine aux dosages de 20 et 40 mg dominait toutes les autres molécules en termes de coût/baisse du LDL-c et de coût/patient à l'objectif de LDL-c. Ensuite, l'atorvastatine était la prescription la plus efficiente. La simvastatine et la pravastatine ne se comparaient jamais favorablement d'un point de vue économique par rapport à ces deux molécules. Les résultats sur la rosuvastatine étaient robustes y compris en cas de variation substantielle à la baisse du prix des autres statines.

Dans l'étude de Chong {Chong, 2005 427 /id}, à partir d'un graphique mettant en relation les coûts et l'efficacité des différentes molécules et dosages, les auteurs ont conclu que l'atorvastatine était la molécule la plus efficiente lorsqu'une baisse du LDL-c de l'ordre de 35-40% était recherchée et que la rosuvastatine devait être privilégiée pour des réductions plus importantes. Pour des réductions de LDL-c inférieures à 30% la simvastatine et la pravastatine, dans leur forme générique étaient des stratégies efficientes.

Tableau 14. Principaux résultats des études médico-économiques sur la baisse du LDL-c*

Etude, pays, monnaie	Coût/baisse du LDL-c	Coût/patient à l'objectif
Hirsh, Royaume-Uni {Hirsch, 2005 388 /id} Livre sterling	**ROSU 10 mg dominante sur :** toutes molécules et dosages sauf PRA 10 **ROSU 10 *vs* PRA 10 :** **-** réduction supplémentaire de LDL-c de 25,7% - coût additionnel annuel de 24£ - soit 0,94£ par % supplémentaire de baisse du LDL-c **ROSU 20 et 40 mg dominantes sur :** toutes molécules et dosages sauf SIM (tous dosages) **ROSU 20 et 40 mg *vs* SIM (tous dosages)** - réduction moyenne de LDL-c de 52 à 55% contre 28 à 46% pour la SIM selon les dosages - coût de la SIM toujours moins élevé (disponibilité d'une forme générique) - coût à consentir avec la ROSU pour un point d'efficacité supplémentaire : de 1,3£ à 10,3£	- 342 à 467 £ selon les dosages pour ROSU - 519 à 662 pour ATO - 566 à 781 £ pour SIM générique - 1780 à 8437 pour PRA
Costa-Scharplatz, Canada {Costa-Scharplatz, 2008 866 /id} Dollar canadien	**ROSU 10 mg dominante sur :** - ATO 10 et 20 mg, - SIM générique 20 et 40 mg - PRA générique 40 mg **ROSU 10 mg vs PRA 20 mg :** **-** 3,9 Can $ par % supplémentaire de baisse du LDL-c	2 molécules les plus efficientes : ROSU 10 mg (584$ Can) et SIM générique 10 mg (619$ Can) **ROSU 10 mg dominante sur :** - ATO 10 et 20 mg, - SIM générique 20 et 40 mg - PRA générique 40 mg **ROSU 10 mg vs PRA 20 mg :** **-** 420 Can $ par patient supplémentaire à l'objectif
Chong, Etats-Unis, {Chong, 2005 427 /id} Dollar américain	- ROSU 40 mg : 17$ - ROSU 10 mg : 21$ - Autres molécules : entre 26$ pour ATO 10 et 59$ pour PRA 40	- ROSU : 1074 à 1168$ - ATO : 1367 à 1660$ - SIM : 1967 à 2125 $

ATO : atorvastatine – ROSU : rosuvastatine – SIM : simvastatine – PRA : pravastatine – FLU : fluvastatine,
* les études de Tran {Tran, 2007 394 /id} et Miller {Miller, 2005 422 /id} étant similaires dans leurs résultats aux études de Costa-Scharplatz et Chong n'ont pas été reprises dans ce tableau afin d'en faciliter la lecture.

4.2.3 Discussion

Les études publiées étaient toutes en faveur de l'utilisation de la rosuvastatine et ont toutes conclu à la pertinence d'un point de vue économique d'utiliser celle molécule (dosée le plus souvent à 10 ou 20 mg par jour) pour traiter l'hypercholestérolémie et atteindre les objectifs de LDL-c. Par ailleurs, ces études indiquaient que la prescription des molécules dans leur forme générique n'était pas toujours la stratégie la plus efficiente en termes de baisse du LDL-c, ni celle consistant à prescrire des dosages élevés. Cela dépendait du niveau de profil initial du patient et de la

réduction nécessaire de LDL-c : ainsi, lorsque des objectifs thérapeutiques ne dépassaient pas 30% de réduction du LDL-c, la première molécule sur le marché disposant actuellement d'un générique (simvastatine) était une stratégie efficiente.
Ces résultats en faveur de la rosuvastatine ne sont pas surprenants : l'essai STELLAR sur lequel ils sont fondés, a révélé une efficacité biologique significative de cette molécule par rapport aux autres molécules. Or, la différence de coût entre les molécules, bien que réelle, n'est jamais aussi importante que la différence d'efficacité révélée dans l'essai STELLAR. Dans ce contexte, la supériorité de la rosuvastatine en termes d'efficacité biologique se traduit également par un avantage économique. Pour autant, ces résultats méritent d'être nuancés dans le contexte scientifique : en 2009, la rosuvastatine n'a fait la preuve de son efficacité en morbi-mortalité que chez des patients non hypercholestérolémiques ayant une protéine C réactive élevée {Ridker, 2008 2225 /id} et elle ne dispose en France que d'une ASMR de niveau V.
Etant donné que les coûts étaient les variables-clés des simulations proposées dans les études et constituent des paramètres dépendants du contexte de soins étudié, les chiffrages proposés dans les publications ont été réalisés dans le contexte de soins français.

4.3 Simulation de ratios coût/efficacité biologique dans le contexte de soins français à partir des données publiées.

4.3.1 Un ratio coût/efficacité biologique : comment ?

Lorsque l'instauration du traitement médicamenteux se justifie, la confrontation du bilan biologique initial du patient (taux de LDL-c initial) et de son niveau de risque CV (nombre de facteurs de risque présents, antécédents de maladie CV…) permet de définir, à partir des recommandations Afssaps 2005 {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005 11 /id}, la valeur cible de LDL-c à atteindre sous statines. Pour rappel, l'Afssaps a recommandé en 2005 les valeurs cibles suivantes.

Tableau 15. Objectifs de LDL-c à atteindre selon le niveau de risque initial

Profil des patients	VCB sur le LDL-c
Risque faible : aucun FDR	< 2,2 g/l
Risque intermédiaire : 1 FDR	< 1,9 g/l
Risque intermédiaire : 2 FDR	<1,6 g/l
Risque intermédiaire : ≥ 3 FDR	< 1,3 g/l
Haut risque CV (antécédent de maladie CV, Diabète de type 2 avec atteinte rénale ou au moins 2 FDR, risque CV > 20% à 10 ans	< 1,0 g/l

L'annexe 13 présente la réduction souhaitable de LDL-c (en %) à partir du niveau de LDL-c initial et de l'objectif à atteindre[53]. Ainsi :

- une réduction de LDL-c inférieure ou égale à 27 % est nécessaire pour passer de 2,2 à 1,9 g/l ou de 2,2 à 1,6 g/l ou de 1,3 à 1,0 g/l ;
- une réduction du LDL-c de 29 à 38 % est nécessaire pour passer de 1,8-2 g/l à 1,3 g/l ou de 1,4-1,6 g/l à 1,0 g/l;
- une réduction du LDL-c de 40 à 50 % est nécessaire pour passer de 2,2 g/l à 1,3 g/l ou de 2 g/L à 1 g/l ;
- enfin, une réduction du LDL-c de plus de 50 % pour passer de 2,2 g/l à 1,0 g/L.

L'objectif de ce chapitre est de déterminer les stratégies de prescription économiquement pertinentes fondées sur les molécules disposant d'emblée de l'efficacité nécessaire à l'atteinte de l'objectif biologique pour un patient au meilleur coût. A l'image de ce qui a été fait dans les 5 études pharmaco-économiques présentées précédemment, les résultats d'efficacité des statines en termes de réduction du LDL-c ont été mis en regard de données de coûts françaises.

[53] Calculs effectués par les auteurs du rapport HAS

4.3.2 Hypothèses et paramètres

► **Population**

Les deux études STELLAR et Law concernaient des populations de patients hypercholestérolémiques, en prévention primaire ou secondaire.

► **Données d'efficacité biologique**

Les résultats d'efficacité en termes de baisse du LDL-c sont strictement superposables entre l'étude STELLAR et la méta-analyse de Law (Tableau 16). Seules les efficacités biologiques de la rosuvastatine et de la simvastatine diffèrent légèrement en points de pourcentage entre les deux sources de données et semblent supérieures dans l'essai STELLAR. Les résultats de la méta-analyse de Law ont été privilégiés pour trois raisons :

- elle a été réalisée par une équipe indépendante, sans financement industriel ce qui permet de s'affranchir de conflits d'intérêt
- ce travail a inclus également la fluvastatine qui n'avait pas été étudiée dans l'essai STELLAR.
- retenir ces données constitue une hypothèse conservatrice puisque l'efficacité biologique y est légèrement moins élevée.

Les données issues de ces essais cliniques ont été transposées en France sans tentative d'adaptation à de potentielles spécificités de la population française (voir chapitre 4.3.3, limites).

► **Horizon – Efficacité biologique**

L'analyse présentée dans ce chapitre est conduite sur un an de traitement (coût annuel de traitement médicamenteux). Comme les études pharmaco-économiques internationales, il a été considéré que l'efficacité biologique en termes de baisse du LDL-c obtenue sur 6 semaines restait constante à un an.

► **Observance**

Elle a été jugée identique aux publications utilisées. Comme aucun élement ne nous permet d'évaluer l'observance à un an, nous avons fait l'hypothèse que l'observance des patients était constante sur un an.

► **Perspective économique**

Les calculs proposés sont placés dans la perspective de l'assurance maladie qui finance en partie la prise en charge des patients dyslipidémiques. Les coûts retenus pour l'analyse ne sont que ceux supportés par cet acteur. Comme toutes les statines sont remboursées au même taux par l'Assurance Maladie (65%), l'analyse des restes à charge pour le patient n'a pas été jugé nécessaire dans ce travail.

► **Les coûts retenus et valorisés**

Seuls les coûts des traitements médicamenteux ont été pris en compte. Les autres coûts directs (consommations médicales telles que les consultations et les bilans biologiques) et les coûts indirects ont été considérés équivalents au sein d'une même classe thérapeutique (dans l'essai STELLAR, les consommations médicales autres que les traitements médicamenteux étaient d'ailleurs identiques dans tous les bras de l'essai). Les coûts des événements indésirables n'ont pas été valorisés car aussi bien dans l'essai STELLAR, que dans la méta-analyse, les données de tolérance n'étaient pas discriminantes entre les bras « traitement» ou « placebo », y compris aux plus forts dosages.

Les coûts des traitements médicamenteux ont été calculés à partir des données disponibles dans les bases de données de l'assurance maladie et concernent l'année 2009.

► **Ratio coût/efficacité**

Les molécules sont comparées par ordre croissant d'efficacité selon la VCB à atteindre et un coût/ point de réduction du LDL-c est proposé.

► **RHD**

Il est supposé que les patients ont bénéficié avant toute instauration de traitement médicamenteux et au cours du traitement médicamenteux de mesures d'accompagnement hygiéno-diététique adaptées.

4.3.3 Limites du travail réalisé

- Les données issues des études cliniques retenues n'ont pas fait l'objet d'une transposition à la population française. Dans ce contexte, il a été fait l'hypothèse que les résultats obtenus sur la population américaine ou dans les autres populations étudiées par Law étaient applicables à la population française hypercholestérolémique. Il est difficile de vérifier cette hypothèse mais la similarité des résultats entre l'essai STELLAR (réalisé sur une population américaine) et la méta-analyse de Law fondée sur des études provenant de différents pays y compris européens laisse supposer que les résultats sont homogènes entre les populations.
- La simulation présentée ici ne valorise que les coûts induits par l'utilisation des statines. Les coûts évités n'ont pas été recherchés.
- L'efficacité des statines a été considéré identique après 6 semaines puis un an de traitement médicamenteux. D'après la littérature publiée, l'efficacité des traitements médicamenteux est maximale à 6 semaines. Si l'objectif de réduction du LDL-c est atteint à 6 semaines, on peut imaginer qu'il le reste à un an. Toutefois, cela constitue une hypothèse forte puisque nous ne disposons pas d'éléments sur l'efficacité à long-terme des statines sur la baisse du LDL-c.
- Concernant l'observance des patients, nous avons postulé qu'elle était constante sur un an mais n'avions aucun moyen de vérifier ou non cette hypothèse. Une moindre observance pourrait conduire à une moindre efficacité et avoir un impact sur les ratios C/E.
- Il a été supposé que le patient ayant atteint sa VCB poursuivait son traitement médicamenteux avec le même dosage et la même molécule. En pratique quotidienne, il semblerait en effet, que lorsque l'objectif est atteint, le même traitement médicamenteux est poursuivi par le patient sur le long-terme.

4.3.4 Résultats

Les tableaux 16 et 17 fournissent l'ensemble des résultats pour des patients hypercholestérolémiques.

► **Efficacité**

L'atorvastatine et la rosuvastatine étaient les molécules les plus efficaces en termes de réduction du LDL-c. Dès les plus faibles dosages, ces deux molécules permettaient d'atteindre une baisse moyenne du LDL-c d'au moins 30% en un an. Si on les compare aux mêmes dosages, la rosuvastatine est toujours plus efficace que l'atorvastatine :

- à 5 mg, la rosuvastatine permet une réduction supplémentaire de LDL-c de 7% par rapport à l'atorvastatine;
- à 10 mg, elle permet une réduction supplémentaire de 6%;
- à 20 mg, de 5%; à 40 mg de 4% et à 80 mg de 3%.

Les écarts d'efficacité biologique (baisse du LDL-c) entre la rosuvastatine et les 1ères molécules sur le marché, variaient de +23% (rosuvastatine *vs* pravastatine) à +15% (rosuvastatine *vs* simvastatine) pour le dosage à 5 mg, et de +25% (rosuvastatine *vs* pravastatine) à +16% (rosuvastatine *vs* simvastatine) pour les dosages à 80 mg.
Pour ces mêmes dosages, la différence d'efficacité entre l'atorvastatine, la pravastatine et la simvastatine variait de +16% à +8% à 5 mg et de +22% à +13% à 80 mg.

► **Coûts annuels moyens**

Lorsqu'on compare les molécules dosage par dosage uniquement sur les coûts annuels moyens de traitement (en 2009), sans surprise, les génériques de la simvastatine, de la pravastatine et de la fluvastatine étaient les molécules les moins chères entre 10 et 20 mg. A ces dosages, la fluvastatine générique était la moins chère.
A 40 et 80 mg, la fluvastatine générique était le traitement le moins onéreux.

La rosuvastatine, dans les dosages commercialisés en France (5 à 20 mg), était toujours la molécule la plus chère.

► **Ratios coût/efficacité moyens en fonction de la baisse recherchée de LDL-c**

Le Tableau 17 synthétise les résultats précédents en ne retenant que les molécules et dosages commercialisés en France et en classant les molécules par ordre croissant d'efficacité. Le graphique associé à ce tableau (Figure 7) illustre la relation entre les coûts de chaque molécule en 2009 et leur efficacité exprimée en baisse annuelle moyenne de LDL-c (%). Il permet de visualiser les molécules les moins coûteuses au regard de la baisse attendue du LDL-c. Ces deux sources de données mettent en évidence que :

- Jusqu'à 30% de baisse recherchée de LDL-c, c'est la prescription de simvastatine générique 10 mg (dose inférieure à celle des AMM françaises) qui est économiquement la plus pertinente puisqu'elle permet d'assurer une réduction minimale moyenne de LDL-c de 27% à un coût par point de baisse du LDL-c de 3 €. Ce coût est deux fois inférieur à celui de la pravastatine générique à 40 mg et 2,5 fois inférieur à celui de la fluvastatine 20 ou 40 mg ;
- Entre 31 et 40% de réduction souhaitée du LDL-c, 4 molécules ont des ratios coût/efficacité biologique similaires de l'ordre de 5 à 6 € pour un point de baisse du LDL-c : la simvastatine générique à 20 mg, la fluvastatine générique à 80 mg, l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg.
- Entre 41 et 50% de réduction souhaitée du LDL-c, le graphique indique que la pravastatine et la simvastatine ne permettent pas d'atteindre les objectifs. La rosuvastatine 10 mg et l'atorvastatine 20 mg ont la même efficacité (43%) mais un coût différencié avec un avantage pour la rosuvastatine (7 vs 11 € par point de baisse du LDL-c).
- Pour une réduction supérieure à 50%, l'atorvastatine 80 mg présente le meilleur ratio coût/efficacité (9 € annuel par point de baisse du LDL-c). Cela correspond à la dose la plus élevée de l'atorvastatine, elle dispose néanmoins d'une AMM pour l'hypercholestérolémie sévère pour ce dosage.

4.3.5 Discussion

Les résultats des études publiées sur l'efficacité biologique des statines en termes de baisse du LDL-c appliqués au contexte de soins français suggèrent l'importance de combiner l'efficacité biologique des molécules, le dosage et le profil initial de la population à traiter (réduction du LDL-c à obtenir) dans le choix d'une thérapeutique médicamenteuse sans s'en tenir aux stricts aspects de coût de la molécule. En divisant le coût annuel de traitement médicamenteux des molécules par l'efficacité biologique totale, on obtient un coût par point de baisse du LDL-c qui n'a de sens que si on tient compte du pourcentage de réduction du LDL-c à obtenir pour ce patient. En schématisant : un point de baisse du LDL-c ne vaut pas un autre point de baisse si on ne situe pas au même niveau de réduction attendue. La prescription efficiente est celle qui cible au mieux le niveau attendu.

Dans ce contexte, la prescription des molécules disposant aujourd'hui de génériques sur le marché français n'est pas toujours la prescription la plus pertinente sur le plan économique. Ainsi, lorsque la réduction espérée du LDL-c se situe entre 30 et 40%, la simvastatine générique à 40 mg présente l'un des ratios coût/efficacité les plus élevés (8 €/% de baisse du LDL-c versus 6€ pour l'atorvastatine 10 mg et 6 euros pour la rosuvastatine 5 mg). Au-delà de 40% de baisse du LDL-c attendue, seules la rosuvastatine et l'atorvastatine ont l'efficacité nécessaire pour atteindre la VCB : les ratios présentés indiquent que la rosuvastatine est toujours plus efficiente que l'atorvastatine et toujours à des dosages moindres. Au-delà de 55% toutefois, c'est l'atorvastatine 80 mg qui pourrait se justifier.
Bien sûr ces résultats se fondent sur des efficacités biologiques moyennes issues des essais disponibles. En pratique quotidienne, des réponses individuelles au traitement médicamenteux sont observées et peuvent s'éloigner des réductions du LDL-c provenant des essais. Pour autant, les intervalles de confiance de la méta-analyse de Law (Tableau 16) ne suggèrent pas une grande variabilité inter-individuelle. Par ailleurs, ces résultats ne sont valables que pour des patients en

initiation de traitement médicamenteux car, d'après le groupe de travail, pour des patients déjà traités par ailleurs, le niveau de LDL-c initial ne sera pas facilement connu du prescripteur.

Enfin, lorsqu'une forme générique est disponible pour une molécule, il devrait être accordé une large place à sa prescription puisqu'en toute logique, sa forme princeps ne représente en aucun cas une stratégie économiquement pertinente.

Tableau 16. Résultats détaillés d'efficacité biologique et de coût[54]

Spécialité	Baisse moyenne du LDL-c (%) sur un an* [IC 95%]		Coût annuel moyen de traitement médicamenteux (€ 2009) ** Boite de 28 cps***
	STELLAR	Law	
Simvastatine princeps			
5 mg	-	23 [19-25]	NC
10 mg	28	27 [25-29]	130
20	35	32 [30-34]	253
40	39	37 [35–40]	440
80 mg	46	42 [38-46]	NC
Simvastatine générique			
5 mg	-	23 [19-25]	NC
10 mg	28	27 [25-29]	85
20	35	32 [30-34]	164
40	39	37 [35–40]	282
80 mg	46	42 [38-46]	NC
Pravastatine princeps			
5 mg	-	15 [11-19]	NC
10 mg	20	20 [17–22]	120
20 mg	24	24 [23-26]	233
40 mg	30	29 [27-30]	441
80 mg	-	33 [30-36]	NC
Pravastatine générique			
5 mg	-	15 [11-19]	NC
10 mg	20	20 [17–22]	78
20	24	24 [23-26]	150
40	30	29 [27-30]	280
80 mg	-	33 [30-36]	NC
Fluvastatine princeps	*		
5 mg	-	10 [4-16]	NC
10 mg	-	15 [11-19]	NC
20 mg	-	21 [19-24]	168
40 mg	-	27 [25-29]	221
80 mg	-	33 [30-37]	370
Fluvastatine générique	*		
5 mg	-	10 [4-16]	NC
10 mg	-	15 [11-19]	NC
20 mg	-	21 [19-24]	114
40 mg	-	27 [25-29]	149
80 mg	-*	33 [30-37]	207
Atorvastatine			
5 mg	-	31 [27-36]	NC
10 mg	37	37 [34-41]	226
20 mg	43	43 [40-47]	453
40 mg	48	49 [44-54]	517
80 mg	51	55 [48-62]	517
Rosuvastatine			
5 mg	-	38 [36-40]	215
10 mg	46	43 [41-45]	312
20 mg	52	48 [46-51]	475
40 mg	55	53 [50-56]	NC
80 mg	-	58 [55-62]	NC

Hypothèse : les résultats obtenus dans les études à 6 semaines étaient identiques après un an de traitement - *la fluvastatine n'a pas été incluse dans l'essai STELLAR - NC : conditionnement pour ce dosage non disponible en France. ** Source des coûts : Assurance maladie, septembre 2009
*** La boîte de 28 comprimés a été choisie comme base de calcul des coûts moyens annuels dans la mesure où ce conditionnement est un dénominateur commun à toutes les spécialités.

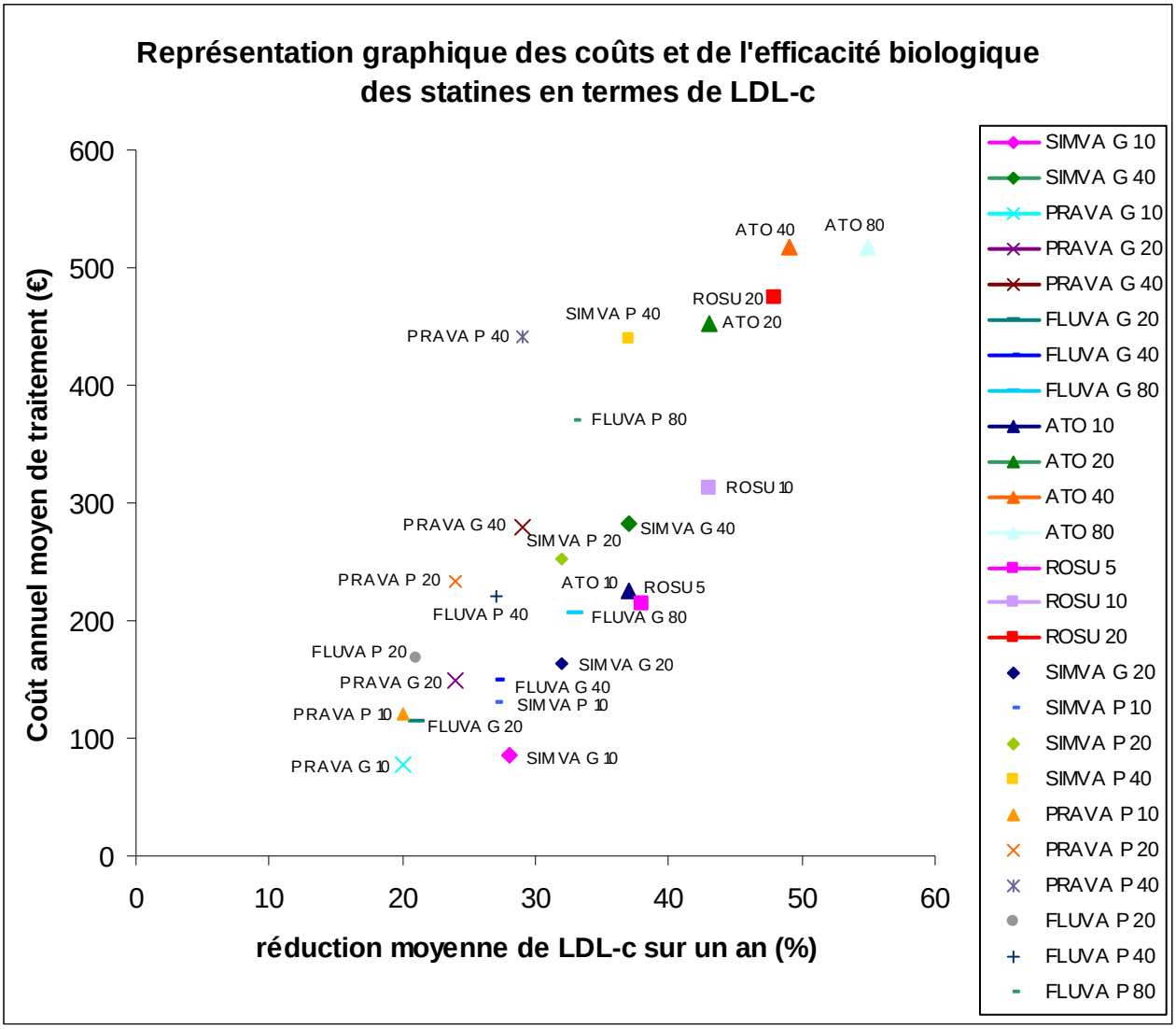
[54] Bien que des conditionnements trimestriels existent, les calculs des coûts annuels de traitement ont été réalisés à partir des prix pour un mois car toutes les molécules ne disposent pas de conditionnement trimestriel.

Tableau 17. Présentation des résultats par ordre croissant d'efficacité

Réduction de LDL-c attendue	Molécules permettant d'atteindre l'objectif (par ordre croissant d'efficacité biologique)	coût/% baisse LDL- c (€ 2009)*	Commentaires
< 30%	Pravastatine générique 10	4 €	
	Pravastatine princeps 10	6 €	
	Fluvastatine princeps 20	8 €	
	Fluvastatine générique 20	5 €	
	Pravastatine générique 20	6 €	
	Pravastatine princeps 20	10 €	
	Fluvastatine princeps 40	8 €	
	Fluvastatine générique 40	6 €	
	Simvastatine princeps 10	5 €	Dosage étudié en prévention CV (WOSCOPS)
	Simvastatine générique 10	3 €	
	Pravastatine générique 40	10 €	
	Pravastatine princeps 40	15 €	
30-40%	Simvastatine générique 20	5 €	
	Simvastatine princeps 20	8 €	
	Fluvastatine princeps 80	11 €	Dosage étudié en prévention CV (LIPS)
	Fluvastatine générique 80	6 €	
	Atorvastatine 10 mg	6 €	Dosage étudié en prévention CV (CARDS, ASCOTT) - Pas d'indication validée en prévention secondaire Dosage étudié en prévention CV (4S, HPS)
	Simvastatine générique 40	8 €	
	Simvastatine princeps 40	12 €	Pas d'indication validée dans l'AMM en prévention primaire ou secondaire
	Rosuvastatine 5	6 €	
40-50%	Rosuvastatine 10	7 €	Pas d'indication validée dans l'AMM en prévention primaire ou secondaire
	Atorvastatine 20	11 €	
	Rosuvastatine 20	10 €	Pas d'indication en prévention primaire ou secondaire (AMM) mais dosage étudié en prévention CV (Jupiter)
	Atorvastatine 40	11 €	Dosage validé dans l'AMM pour l'hypercholestérolémie sévère
>50%	Atorvastatine 80	9 €	Dosage validé dans l'AMM pour l'hypercholestérolémie sévère

* Source des coûts : Assurance maladie, septembre 2009

Figure 7



P = princeps, G = générique

4.3.6 Eléments de réflexion sur l'impact budgétaire des stratégies proposées

Il n'était pas possible dans ce rapport de procéder à une mesure rigoureuse de l'impact budgétaire pour l'assurance maladie de l'application des résultats des paragraphes précédents sur les ratios « coûts par baisse du LDL-c ». Le principal obstacle à ce travail est que la répartition de la population française hypercholestérolémique selon le taux de LDL-c et le niveau de risque CV n'est pas disponible en 2009. Si les paramètres lipidiques ont pu être recueillis dans le cadre de l'enquête Mona Lisa {Ferrières, 2009 2474 /id}, l'exploitation de l'ensemble des données n'est pas encore réalisée à ce jour.

Le montant de remboursements de statines par l'Assurance Maladie tous régimes confondus (données SNIIRAM[55]) était d'environ 1,28 milliards d'euros en 2008. Lorsque les données Mona Lisa seront publiées, un chiffrage de l'impact budégtaire pour l'assurance maladie de la prescription des molécules recommandées dans les paragraphes ci-dessus selon la baisse de LDL-c attendue (<30% ; 30-40%, 40-50%, >50%) pourra alors être réalisé. Il permettra de mettre en évidence si des niches d'économies existent ou non par rapport aux remboursements actuels et ce, pour le même niveau de protection de la population et l'atteinte des objectifs thérapeutiques définis dans les recommandations.

[55] Requête interne HAS

4.4 Une question à étudier : à partir de quel niveau de risque est-il efficient de traiter en France?

Dès lors qu'il est démontré qu'un traitement par statine est efficace sur la prévention de la mortalité toutes causes, de la mortalité CV et des événèments CV, la question de la population à laquelle il faut proposer un traitement médicamenteux se pose.
La méta-analyse réalisée par la HAS et l'exploration du modèle d'effet ont indiqué que le bénéfice absolu du traitement par statines était déterminé par le niveau de risque cardiovasculaire initial du patient et non par sa situation pathologique initiale. Dans ce contexte, il n'y aurait pas lieu de distinguer préventions primaire et secondaire, sauf qu'en moyenne, les patients en situation de prévention secondaire sont à plus haut risque cardiovasculaire que les sujets en situation de prévention primaire. Pour eux, le bénéfice attendu en termes de réduction de la mortalité serait donc plus important.

Les questions soulevées par ces constats sont les suivantes : pour quel niveau de risque, le traitement médicamenteux par statines est-il efficient? Quelles sont les populations pour lesquelles le traitement par statines ne se justifie plus sur le plan médical et économique ?

4.4.1 Littérature ayant étudié cette question à l'international

Quatre études ayant cherché le niveau de risque à partir duquel les traitements médicamenteux étaient efficients ont été identifiées. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous (d'après {Neyt, 2009 2557 /id}).

Tableau 18. Etudes ayant cherché le seuil de risque à partir duquel le traitement médicamenteux est efficient

Etude, année, ref	Caractéristiques principales	Principaux résultats
Franco, 2001, 7 pays {Franco, 2005 473 /id}	Revue de la littérature - Analyse poolée des résultats de 24 études Statine / absence de traitement Prévention primaire et secondaire Etude coût/efficacité Horizon : 5, 10 et >10 ans Coûts : traitements	Distribution des coûts/AVG selon le risque annuel de MC (seuil d'efficience < 20 000$; >40 000$ = rejet stratégie). < 1% : 48 559 $ [1-2%] : 26 933 $ [2-3%] : 23 060 $ [3-4%] : 15 048 $ > 4% : 10 607 $
Johannesson, 2001, Suède {Johannesson, 2001 829 /id}	Modèle de Markov, Coût/utilité Hypolipémiant/ absence de traitement Prévention primaire Horizon : vie entière Perspective : sociétale Coûts valorisés : traitements, consultations, analyses biologiques, coûts directs et indirects (pertes de productivité) liés aux événements CV.	Le traitement est coût/efficace (seuil d'efficience : 40 000$/ Qaly) lorsque le niveau de risque de MC à 5 ans est supérieur aux taux suivants : **Homme** : entre 3,3% à 35 ans et 21,4% à 70 ans **Femme** : entre 2,9% à 35 ans et 20,3% à 70 ans
Ward et al, 2004 Royaume-Uni {Ward, 2007 62 /id}	Modèle de Markov, Coût/efficacité + coût/utilité Statines / absence de traitement Prévention primaire + secondaire Horizon : Vie entière Perspective : payeur Coûts : traitements, prise en charge diagnostique, hospitalière et médicamenteuse des événements CV analyses biologiques	Coût/Qaly (milliers de livres) selon le risque annuel de MC **Homme :** 0,5% = 20,9-105 selon l'âge 1% = 14,9 à 74,1 selon l'âge 1,5% = 12,2 à 58 selon l'âge 2% = 10,8 à 48,1 selon l'âge 2,5% = 10 à 41,5 selon l'âge 3% = 9,5 à 36,8 selon l'âge **Femme :** 0,5% = 30,5-111 selon l'âge

Etude, année, ref	Caractéristiques principales	Principaux résultats
		1% = 20,3 à 84,3 selon l'âge 1,5% = 16,6 à 69,1 selon l'âge 2% = 14,9 à 59,3 selon l'âge 2,5% = 14 à 52,4 selon l'âge 3% = 13,7 à 47,4 selon l'âge
Nagata-Kobayashi, 2002 **Japon** **{Nagata-Kobayashi, 2005 418 /id}**	Modèle de Markov, Coût/utilité Pravastatine 10 ou 20 mg / absence de traitement Prévention primaire Horizon : Vie entière Perspective : sociétale Coûts directs médicaux : traitements, consultations, PEC hospitalière diagnostique et médicamenteuse des événements CV	Coût/Qaly en millions de Yen chez les hommes traités par pravastatine 20 mg selon leur risque CV *

	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
45	76	63	31	48	26	40	19	16
50	56	47	22	35	18	29	14	11
55	53	44	20	32	17	27	12	10
60	44	36	16	27	13	22	9	7,5
65	64	53	22	38	17	30	12	9,4
70	120	91	31	61	24	47	15	11

MC : maladie coronaire -* dans cette étude, le risque CV a été mesuré à partir des FDR en présence. 8 groupes ont ainsi été définis : Gpe 1 : Hypercholestorémie + âge, Gpe 2 : Tabac, Gpe 3 : HTA, Gpe 4 : Diabète, Gpe 5 : Tabac + HTA, Gpe 6 : Tabac + Diabète, Gpe 7 : HTA + diabète, Gpe 8 : Tabac, HTA et Diabète.

A part l'étude japonaise qui a travaillé sur la pravastatine, les études n'ont pas étudié une molécule particulière mais ont considéré le traitement par statines dans son ensemble. Trois des quatre études ont été fondées sur des modèles de Markov simulant sur la vie entière, des cohortes de patients traités et non traités. Tous les résultats n'ont pas été présentés de la même manière : certaines ont raisonné uniquement par niveau de risque CV (annuel ou sur 5 ans) et d'autres ont réparti par niveau de risque CV mais également par âge et sexe.
Même si les études ont été réalisées dans des contextes de soins différents et possèdent donc des ratios coût/Qaly ou par AVG spécifiques à chaque pays, des éléments convergents peuvent être soulevés :

- Dans toutes les études, il existait une relation inverse entre le risque CV des patients et les ratios coût/efficacité. L'augmentation de l'âge, elle, influençait, dans la majorité des cas les ratios coût/efficacité à la hausse. En d'autres termes, le traitement par statines était plus efficient lorsque le risque CV était élevé chez le patient jeune (35 ou 45 ans selon les études). Ceci s'explique notamment par le fait que le nombre d'années de vie gagnées est plus élevé chez les jeunes patients, et qu'en raison du jeune âge, le bénéfice du traitement médicamenteux perdure sur un plus grand nombre d'années que chez le sujet âgé .
- Les ratios coûts/Qaly et coût/AVG étaient généralement plus élevés chez les hommes que les femmes quel que soit l'âge.

Les conclusions spécifiques à chaque publication peuvent être synthétisées ainsi.

- Dans l'étude de Franco et al, fondée sur les résultats de 24 publications provenant de 7 pays (Etats-Unis, Royaume-Uni, Canada, Suède, Belgique, Allemagne, Pays-Bas), toutes les études ont conclu que le traitement médicamenteux du patient à haut risque CV (défini en général par un risque de maladie coronaire >4% par an) était efficient quand le traitement médicamenteux des patients à bas risque (<1%) ne l'était pas. Les résultats sur les patients à risque intermédiaires (entre 1 et 4%) étaient plus contrastés en fonction des contextes de soins.
- Dans l'étude suédoise, les niveaux de risque requis pour que le traitement médicamenteux par hypolipémiant soit efficient, était quasiment les mêmes chez les hommes que les femmes. Les auteurs ont pu conclure que le traitement médicamenteux n'était pas efficient pour toutes les catégories de patients et que l'âge était une des variables clés des ratios coût/efficacité.
- Dans l'étude japonaise, le traitement médicamenteux par pravastatine était le plus efficient chez les patients d'âge moyen (55-60 ans) à haut risque CV. L'étude concluait qu'il n'était

pas pertinent d'un point de vue économique de traiter les patients à faible risque CV, chez les hommes comme chez les femmes.

- Le modèle de Ward et al. {Ward, 2007 62 /id}, a servi de support à la recommandation du NICE sur la place des statines dans la prévention CV {National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006 56 /id}. Sur la base de ce travail, l'institution a recommandé que :
- le traitement par statines soit instauré systématiquement chez les patients ayant une maladie CV avérée (prévention secondaire)
- le traitement par statines ne soit instauré en prévention primaire, que chez les patients dont le risque de présenter un événement CV est supérieur à 20% sur 10 ans.
- Lorsque le traitement par statines est justifié, la molécule la moins chère en fonction de la dose quotidienne requise soit prescrite.

Au total, bien qu'elles aient été réalisées dans des contextes de soins différents, ces études ont mis en évidence que les ratios coût/efficacité et coû/utilité des traitements médicamenteux décroissaient avec le niveau de risque CV et augmentaient dans la plupart des cas avec l'âge. Ces études ont en général conclu à l'efficience du traitement médicamenteux par statines chez des patients en prévention secondaire et en prévention primaire à haut risque CV. En revanche, le traitement médicamenteux n'était jamais pertinent d'un point de vue économique lorsqu'on considérait les patients à faible risque CV.
Par ailleurs, si on se réfère aux recommandations et à la disponibilité de la littérature économique ou clinique, on constate qu'il n'existe que très peu de données sur les patients à faible risque CV.

4.4.2 Pistes de travail en France

Cette réflexion sur le seuil de risque CV à partir duquel il faudrait traiter devrait être menée en France mais une telle étude n'a pas pu être réalisée dans le temps imparti par ce travail notamment du fait de l'indisponibilité immédiate de certaines données. En effet, d'après l'exploration du modèle d'effet des statines, le bénéfice populationnel du traitement serait fonction de la distribution du risque cardiovasculaire dans la population traitée : or nous ne disposons pas en 2009 de la répartition de la population française dans les niveaux de risque CV définis par la recommandation de l'Afssaps de 2005 (faible, intermédiaire et haut).
A l'issue de ce rappprt, la réalisation d'un tel travail est encouragée et pourrait être faite par la HAS le cas échéant.

Cette démarche d'efficience par niveau de risque CV pourrait se fonder sur un modèle médico-économique (de type Markov) construit notamment à partir des deux paramètres suivants[56] :

- Répartition de la population française dans les niveaux de risque CV définis par la recommandation de l'Afssaps de 2005 (faible, intermédiaire et haut). Ces données permettraient au modèle de traduire au mieux la réalité de la situation française et d'éviter de faire des hypothèses, toujours source d'incertitudes, sur cette répartition ;
- Estimation des RR et de leur IC pour les 3 classes de niveau de risque à partir de la méta-analyse réalisée dans le cadre de ce rapport. Cette estimation permettra de calculer le nombre de décès évités et le nombre d'évènements CV évités pour chaque classe.

Ce modèle pourrait être utilement complété par d'autres approches plus expérimentales telles que l'approche OMES (Objectif Thérapeutique Modèle d'Effet et Seuil). Succinctement, cette approche part du modèle d'effet, lui-même construit à partir des résultats de la méta-analyse. Puis à partir d'une somme théorique allouée par la collectivité au traitement par statine, les molécules disponibles sont classées par nombre d'événements évités (mortalité toutes causes) décroissants. Dans cette approche, la distribution du risque cardiovasculaire dans la population française est estimée grâce à une population virtuelle représentative.

[56] La liste des paramètres proposée n'est pas exhaustive : seuls ceux spécifiques à la question étudiée dans ce paragrahe sont listés. Les autres variables nécessaires à la réalisation du modèle seront recherchées en temps utile.

Synthèse

Les statines sont reconnues comme étant les molécules les plus efficaces pour le traitement de l'hypercholestérolémie. Dotées de cette propriété, ces molécules sont préconisées, sur le plan international, comme traitement médicamenteux de 1ère intention dès qu'un traitement médicamenteux hypolipémiant se justifie.

Les études ayant comparé les statines sur la réduction du LDL-c ont révélé que l'efficacité biologique des molécules différait selon la molécule et la dose.

Parce qu'il était difficile de conclure à l'effet classe des statines à la fois sur la réduction de la mortalité toutes causes et à la prévention CV, et parce qu'il existe une relation entre réduction des événements CV et baisse du LDL-c, l'efficience des statines a été appréciée au travers du coût par baisse du LDL-c (ratio coût/efficacité biologique). Ainsi, les éléments économiques présentés dans ce chapitre, qui se fondent sur les prix des médicaments en septembre 2009, viennent compléter les informations issues des essais cliniques et permettent raisonnablement de définir l'algorithme suivant, sur la base des ratios coût/baisse du LDL-c :

- **Entre 20 et 30% de baisse recherchée de LDL-c, la simvastatine générique 10 mg devrait être privilégiée puisqu'elle permet d'assurer une réduction minimale moyenne de LDL-c de 27% à un coût annuel par point de baisse du LDL-c d'environ 3 €.**
- **Entre 31 et 40% de réduction souhaitée du LDL-c, 4 molécules ont des ratios coût/efficacité biologique similaires de l'ordre de 5 à 6 € pour un point de baisse du LDL-c : la simvastatine générique à 20 mg, la fluvastatine générique à 80 mg, l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg.**
- **Entre 41 et 50% de réduction souhaitée du LDL-c, la rosuvastatine 10 mg et l'atorvastatine 20 mg ont la même efficacité (43%) mais un coût annuel différent avec un avantage pour la rosuvastatine (7 vs 11 € par point de baisse du LDL-c).**
- **Pour une réduction supérieure à 50%, l'atorvastatine 80 mg présente le meilleur ratio coût/efficacité (9 € annuel par point de baisse du LDL-c).**

Par ailleurs, la forme générique d'une molécule devrait être systématiquement prescrite quand elle existe : en toute logique, le maintien de la prescription de la molécule princeps n'est jamais une stratégie rationnelle sur le plan économique quand sa forme générique existe.

Enfin, il conviendrait d'engager, à la suite de ce rapport HAS, une réflexion sur l'efficience du traitement par statines en fonction du risque CV initial des patients pour définir le niveau de risque CV à partir duquel le traitement médicamenteux ne se justfifie plus sur le plan médical et économique.

Conclusion générale

1 Questions soulevées par le rapport et perspectives d'évaluation

La réalisation de ce travail a permis d'identifier des thématiques d'évaluation et des pistes de réflexion à mener en France.

- A partir de quel niveau de risque CV, le traitement médicamenteux par statines est-il efficient? Cette question nous est apparue au cours de ce travail comme une question centrale, mais le temps imparti pour réaliser ce rapport et l'indisponibilité immédiate des données nécessaires n'ont pas permis d'élaborer le modèle économique contribuant à apporter un éclairage sur cette question. Le groupe de travail a insisté sur l'importance clinique de définir un seuil de traitement en France fondé sur le risque CV et la mesure de l'efficience du traitement médicamenteux selon ce niveau de risque. En effet, la véritable question médico-économique n'est pas tant le choix de la molécule (même si cette question est importante) que le niveau de risque cardiovasculaire à partir duquel il est efficient d'instaurer un traitement. Si le présent travail a permis d'identifier les traitements médicamenteux pertinents d'un point de vue médico-économique, une réflexion ultérieure sur les populations à traiter en fonction de leur risque cardiovasculaire, pourrait être menée par la HAS.
- La question initialement posée à la HAS concernait l'efficience des stratégies hypolipémiantes. Pour y répondre, d'une part, nous avons dû élargir le champ du travail à une mise à plat des données d'efficacité des traitements médicamenteux et des recommandations de pratique clinique et, d'autre part, nous avons réduit le champ d'évaluation aux statines.
  Il nous apparait qu'une réflexion sur la place des hypolipémiants dans la prévention CV globale (notamment la prise en charge des autres FDR et la comparaison à d'autres stratégies comme l'arrêt du tabac, les autres traitements médicamenteux tels que les anti-agrégants plaquettaires, les bêtabloquants…) serait plus pertinente qu'une évaluation par pathologie (dans le cas présent, l'hypercholestérolémie). Une telle évaluation soulèverait des difficultés liées à la mesure d'un risque CV global mais aurait sans nul doute un intérêt en termes de santé publique et de hiérarchisation des stratégies de prévention et de prise en charge.
- Les essais cliniques réalisés sur les statines ont inclus majoritairement des patients agés de 50 à 70 ans ; ainsi, les données relatives aux patients de moins de 50 ans et de plus de 70 ans sont limitées. La réalisation d'études spécifiques dans ces populations pourrait être envisagée.

2 Conclusions

A l'issue de cette évaluation, les conclusions de la HAS et du groupe de travail sont les suivantes :

1. Mortalité toutes causes : Les traitements par statines diminuent le risque de mortalité toutes causes de 10%. Il n'existe pas de différence significative entre les statines sur ce critère. En conséquence, ce résultat est en faveur d'un effet classe des statines sur la mortalité toutes causes.
   Les travaux publiés et « le modèle d'effet des statines[57] » sur la mortalité toutes causes présentés dans ce rapport, confirment que le bénéfice du traitement par statines dépend du niveau de risque CV du patient et non de sa situation pathologique initiale.
   Evénements cardiovasculaires et LDL-c : Le traitement par statines diminue le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires de 15 à 23% selon le type d'événements. Il existe une corrélation statistiquement significative entre la réduction du risque de survenue

[57] Etude de la variation du risque relatif de décès sous statines d'un essai à l'autre en fonction du taux de décès dans le bras témoin.

d'événements cardio-vasculaires et la baisse du marqueur biologique de référence, le LDL-c. Enfin, la baisse du LDL-c dépend de la molécule et la dose utilisées.

2. Les effets secondaires sont de nature et de fréquence identiques entre les statines commercialisées en France. Pour une molécule donnée, leurs fréquences sont dose-dépendantes.
3. Sur le plan médico-économique, les études internationales sont convergentes sur l'efficience des statines en prévention primaire des patients à haut risque CV et en prévention secondaire quel que soit le contexte de soins étudié.
   D'après la méta-analyse réalisée dans ce travail, l'efficacité des statines sur la mortalité toutes causes ne peut être différenciée. Par ailleurs, il existe une corrélation statistique entre événements CV et baisse du LDL-c ; ainsi, l'efficience peut être raisonnablement appréciée par ce critère biologique.
   Ainsi, en initiation de traitement, en fonction de la baisse de LDL-c recherchée, la statine la plus efficiente, exprimée en coût annuel par point de pourcentage de baisse de LDL-c, devrait être privilégiée sous réserve des caractéristiques individuelles des patients (contre-indications, interactions médicamenteuses, pathologies associées spécifiques…). Le tableau ci-dessous présente les résultats obtenus selon la baisse espérée de LDL-c et les prix français des molécules en septembre 2009 ; ces données sont susceptibles d'être modifiées en fonction de l'évolution des prix et de la mise à disposition de nouvelles molécules et de nouveaux génériques.

Tableau 19. Molécules efficientes (prix septembre 2009) en première intention selon la réduction de LDL-c recherchée (€/%)

% recherché de baisse du LDL-c	Molécule (s) à privilégier	Baisse moyenne de LDL-c et coût annuel/ % de baisse du LDL-c
Entre 20 et 30% de baisse du LDL-c	Simvastatine 10 mg Générique	- 27% - environ 3€ / % de baisse du LDL-c
Entre 31 et 40% de baisse du LDL-c	Simvastatine 20 mg Générique Fluvastatine 80 mg générique Atorvastatine 10 mg Rosuvastatine 5 mg	- Simvastatine 20 mg : 32%, 5€ /% de baisse du LDL-c - Fluvastatine 80 mg : 33% - Atorvastatine 10 : 37%, - Rosuvastatine 5 : 38% ces 3 molécules ont un ratio de 6€/% de baisse du LDL-c
Entre 41 et 50% de baisse du LDL-c	Rosuvastatine 10 mg	- 43% - 7€ / % de baisse du LDL-c
> 50%	Atorvastatine 80 mg*	- 55% - 9€ / % de baisse du LDL-c

Sources : Assurance maladie, septembre 2009 et Law 2003..
* L'atorvastatine 80 mg correspond à la dose la plus élevée de l'atorvastatine, elle dispose néanmoins d'une AMM pour l'hypercholestérolémie sévère pour ce dosage.

- La mise en œuvre de ces recommandations de santé publique par les décideurs publics devrait permettre d'améliorer les pratiques de prescriptions telles qu'identifiées dans les bases de données Thalès, EPPM et EGB .
- L'hétérogénéité constatée des prix des statines en septembre 2009 explique en partie le classement obtenu en termes d'efficience. Afin que les praticiens disposent d'un choix plus large de molécules à prescrire, il serait souhaitable, que les prix des statines (princeps et génériques) soient harmonisés au regard des objectifs de santé publiques définis. Par ailleurs, il s'avère qu'à type de statine donnée, le prix est globalement plus élevé en France que dans les autres pays d'Europe.

4. En France, il convient de promouvoir un travail visant à estimer le niveau de risque cardio-vasculaire à partir duquel un traitement par statine serait considéré comme efficient et devrait être instauré.

5. Enfin, notre travail nous a conduit à effectuer une recherche bibliographique des données cliniques publiées depuis 2005. Il s'avère qu'il existe suffisamment de nouvelles données pour justifier une mise à jour des recommandations relatives à « la prise en charge du patient dyslipidémique » élaborées par l'Afssaps en 2005.

Synthèse du rapport[58]

1 Contexte de la demande et problématique

En 2008, la HAS a été sollicitée pour évaluer l'efficience des stratégies hypolipémiantes. Cette demande issue du ministère de la santé s'inscrit dans un contexte de forte prescription des hypolipémiants et, plus particulièrement des statines, pour lesquelles des accords de maitrise médicalisée des dépenses ont été signés entre l'assurance maladie et les praticiens. L'importance des traitements médicamenteux hypolipémiants dans les prescriptions médicales et, par conséquent, les dépenses de l'assurance maladie peut s'expliquer par :

- la prévalence de l'hypercholestérolémie en France (37% chez les adultes âgés de 35 à 64 ans, soit 9,1 millions de personnes) et plus globalement des FDR cardiovasculaires ;
- la supériorité prouvée des statines par des études de haut niveau de preuve en termes d'efficacité, qui les positionnent systématiquement en traitement médicamenteux de 1ere intention dans toutes les recommandations françaises et internationales.

Les perspectives démographiques, épidémiologiques et de prise en charge thérapeutique laissent augurer sinon une augmentation des prescriptions, du moins un maintien des niveaux actuels. Dans ce contexte, l'enjeu en termes d'efficience est de cibler au mieux les traitements médicamenteux à utiliser et/ou les populations à traiter afin de garantir un niveau de protection optimal de la population au meilleur coût pour la collectivité.
En conséquence, ce travail est une recommandation en santé publique qui vise à éclairer les choix des décideurs publics. Ses conclusions pourraient être utilisées dans une mise à jour des recommandations[59] pour la pratique clinique des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients à risque cardio-vasculaire.

L'analyse de la demande et le cadrage du sujet ont mis d'emblée en évidence la place centrale des statines dans cette recommandation et la place plus marginale des autres hypolipémiants.
Les outils mobilisés et la méthodologie utilisée pour réaliser ce rapport ont été :

- la revue de la littérature sur l'efficacité, la tolérance et l'efficience des statines ;
- l'analyse de trois bases de données afin d'appréhender les pratiques de prescription en ville et les modalités de remboursement des statines ;
- la réalisation d'une méta-analyse sur l'efficacité en termes de morbi-mortalité des statines ;
- l'élaboration de ratios coût/efficacité pour apprécier l'efficience des statines dans le contexte de soins français.

Le contexte réglementaire français (AMM, avis de la Commission de la Transparence (CT)) et les recommandations françaises et internationales distinguent l'objectif clinique de l'objectif biologique du traitement médicamenteux par statines. En conséquence, trois critères d'efficacité ont été retenus dans ce travail pour évaluer l'efficacité et l'efficience des statines :

- la réduction de la mortalité toutes causes,
- la réduction de l'incidence des événements cardio-vasculaires.

Ces deux critères constituant les critères finaux d'efficacité dans une optique de santé publique ; la baisse du LDL-c, critère intermédiaire d'efficacité, qui constitue l'objectif biologique de référence en pratique quotidienne à l'échelon individuel, largement utilisé par les recommandations de bonnes pratiques.

2 État des pratiques

Le premier travail engagé pour circonscrire le sujet a été un état des lieux des pratiques de prescription et de consommation des statines à partir des bases de données de l'EPPM (Analyses ponctuelles des prescriptions réalisées lors des consultations de praticiens libéraux en ville) sur la

[58] A terme, la synthèse fera l'objet d'un document à part, annexé à l'argumentaire. Pour des raisons de simplification, nous l'avons laissée dans le rapport pour le moment.
[59] « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » Afssaps 2005

période 2006-2008, du panel Thalès (Observatoire de médecins généralistes et spécialistes informatisés avec recueil des données de consultations en continu) pour l'année 2007 et de l'EGB (actes et médicaments remboursés sur un échantillon d'assurés sociaux du régime général ; seuls les patients traités sont pris en compte) sur la période 2006-2008. Les données issues de ces trois bases, centrées sur les médecins généralistes, ont été mises en perspective avec la recommandation Afssaps de 2005 sur la prise en charge du patient dyslipidémique, les AMM et les avis de la CT. Il ressort de ces analyses que :

- Deux molécules dominent l'arsenal thérapeutique avec près des 50% de l'ensemble des prescriptions (tous dosages confondus) : l'atorvastatine et la rosuvastatine et ce, quel que soit le profil des populations en termes de niveau de risque CV. Cette observation révèle un décalage entre les pratiques et les recommandations, les AMM et les avis de la CT.
- La recommandation sur les prescriptions de faibles dosages lors de l'instauration de traitements médicamenteux, notamment en prévention primaire est bien respectée. En revanche, les données du panel Thalès et de l'EPPM indiquent que la part des molécules génériques reste limitée dans l'ensemble des prescriptions.
- Les pratiques de prescriptions observées dans Thalès ne diffèrent pas sensiblement selon le niveau de risque CV des patients (pratiques homogènes pour les patients en prévention primaire sans FDR, en prévention primaire avec au moins un FDR ou en prévention secondaire). Une intensification du traitement médicamenteux chez les patients en prévention secondaire (dosages plus élevés d'emblée) a toutefois été observée dans l'EGB et le panel Thalès.
- Une requête complémentaire a permis de rechercher les patients classés en prévention secondaire dans le panel Thalès en 2007. Cette requête a mis en évidence que 39,5% de ces patients suivis par les médecins généralistes n'ont pas été traités par statines entre 2006 et 2008 alors qu'il constituent une population à haut risque CV.
- En instauration de traitements médicamenteux, 26% des patients de l'EGB ont eu une dispensation d'un autre hypolipémiant qu'une statine sur la période d'étude : dans 16% des cas en première intention avant la dispensation de statine, dans 8% des cas de manière concommitante et dans 2% des cas après la dispensation de statines.
- Dans le panel Thalès, environ 30% des patients en prévention primaire et 21% des patients en prévention secondaire ont eu une prescription d'un bilan lipidique dans l'année précédant le début de traitement. Il est à noter que ces bilans lipidiques peuvent avoir été initialement prescrits à l'hopital. Dans l'EGB, un peu plus de 90% des patients ont eu leur premier bilan lipidique (essentiellement EAL) dans l'année précédant le premier achat de statine (93,5% des patients en prévention primaire sans facteur de risque cardiovasculaire, et 80% des patients en prévention secondaire).
  Néanmoins les examens biologiques sont renseignées de manière hétérogène selon les bases de données.

Au total, les recommandations Afssaps 2005, les AMM et les avis de la CT sont respectés notamment en ce qui concerne la prescription de faibles dosages d'emblée. Néanmoins, chez 26% des patients la séquence de traitement hypolipémiant n'est pas optimale. Aucune des trois bases n'a permis de connaître la valeur du LDL-c initiale des patients ni de vérifier l'atteinte de la valeur cible biologique après traitement.

3 Efficacité et tolérance des statines : éléments issus des revues de la littérature et des méta-analyses

3.1 Efficacité sur la mortalité toutes causes et événements CV

3.1.1 Recommandations internationales

Les recommandations internationales sont unanimes sur l'intérêt de traiter par statines les patients en prévention primaire à haut risque CV et les patients en prévention secondaire avec une valeur cible biologique de LDL-c pouvant aller jusqu'à 0,7 g/l. Ce dernier point constitue une exigence

plus importante par rapport aux recommandations de l'Afssaps de 2005. Par ailleurs, les recommandations internationales comme les recommandations françaises ne sont pas unanimes sur l'intérêt de l'utilisation de fortes doses de statines d'emblée (stratégies dites « intensives »).

3.1.2 Données cliniques sur l'efficacité des statines

En 2009, les données d'efficacité disponibles ne permettent pas la comparaison directe des statines entre elles en termes d'efficacité puisque les essais randomisés ont pour la plupart été réalisés *versus* placebo et que les comparaisons directes entre statines disponibles (TNT, IDEAL, PROVE-IT) ne concernent que certaines d'entre elles.
Afin d'obtenir des données d'efficacité comparatives entre statines, la réalisation d'une nouvelle méta-analyse des essais cliniques publiés sur les statines a été motivée par :

- le nombre limité d'études comparant les statines entre elles ;
- le fait que jusque récemment[60], aucune méta-analyse publiée n'a tenu compte de l'ensemble des données disponibles, notament des résultats de l'étude JUPITER (rosuvastatine).
- le fait qu'aucune méta-analyse, à l'exception de celle du NICE, n'a retenu comme critère de jugement principal la mortalité toutes causes pour évaluer l'efficacité absolue des statines[61].

L'objectif principal de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité absolue des statines en termes de mortalité toutes causes ; l'objectif secondaire était d'en évaluer l'efficacité sur la prévention des événements cardiovasculaires.

Les résultats de cette méta-analyse, qui a inclus 91 essais correspondant à 170 257 patients, complètent et corroborent ceux d'autres revues systématiques publiées sur ce sujet. En particulier elle a démontré l'efficacité des statines sur la réduction de la mortalité toutes causes. Elle suggère en outre :

- l'absence de lien entre la réduction du RR de mortalité toutes causes et la nature de la situation pathologique initiale du patient (sauf pour l'insuffisance cardiaque). Ceci combiné aux résultats de l'exploration du modèle d'effet62 (cf. paragraphe correspondant), signifie qu'en pratique, seul le risque CV initial des patients est à prendre en compte pour définir la population cible,
- l'absence d'arguments contre un effet classe des statines.

Les points clés de ces résultats sont les suivants :

La réduction relative de la mortalité toutes causes obtenue sous statines est d'environ 10%. En valeur absolue, elle dépend du risque cardiovasculaire du patient : plus le risque cardiovasculaire des patients est élevé, plus le bénéfice est grand. En effet, le modèle d'effet des statines prises globalement est linéaire multiplicatif. En raison de l'homogénéité des statines quant à leurs modes d'action pharmacologique, on peut admettre que ce modèle d'effet s'applique à toutes les molécules de la classe.

Ce constat est en faveur de l'effet classe.

Le bénéfice absolu du traitement est déterminé par le niveau de risque cardiovasculaire et *non par la situation pathologique initiale du patient*. Ainsi, il n'y a pas lieu de distinguer préventions primaire et secondaire. Simplement, en moyenne les patients en situation de prévention secondaire sont à plus haut risque cardiovasculaire que les sujets en situation de prévention primaire ; pour eux, le bénéfice attendu en termes de réduction de la mortalité est donc plus important.

[60] En Juillet 2009, lors de la phase de finalisation de ce document, une méta-analyse des essais de prévention primaire ayant porté sur l'ensemble des molécules disponibles a été publiée dans le BMJ.
[61] La méta-analyse du CTT a néanmoins défini la mortalité toutes causes comme une de ces trois critères principaux d'analyse. Dans la plupart des autres méta-analyse, la mortalité toutes causes a été analysée en tant que critère secondaire.
[62] Etude de la variation de l'effet (risque relatif) de décès sous statines d'un essai à l'autre en fonction du taux de décès dans le bras témoin

Le bénéfice populationnel du traitement sera fonction de la distribution du risque cardiovasculaire dans la population traitée.

Les statines réduisent le risque de survenue d'un événement CV de 15 à 23% selon l'événement, sans qu'il soit possible, à partir des données disponibles, de se prononcer avec certitude sur l'existence ou non d'un effet classe.

A quelle dose ?
Il n'existe pas, dans la plage de doses pour laquelle nous disposons de données publiées, de relation dose-effet nette sur le critère mortalité toutes causes. En effet, l'hétérogénéité des niveaux de risque CV et la variabilité des profils des patients inclus dans les études publiées ainsi que les différentes doses de statines utilisées rendent la comparaison statines/doses délicate. Néanmoins, d'après la méta-analyse réalisée par la HAS dans ce rapport, le mode "ajustement"[63] de la posologie semble plus efficace qu'une dose fixe.

Effet classe ?
Sur le critère mortalité toutes causes, les statines qui sont à la disposition des médecins en France ne se distinguent guère. Aucun argument contre un effet classe sur l'objectif thérapeutique « réduction de la mortalité toutes causes » ne peut être tiré de ces résultats.

3.2 Efficacité sur la baisse du LDL-c

Si la mortalité toutes causes et la prévention des événements CV constituent les critères finaux d'efficacité du traitement médicamenteux hypolipémiant recherchés par les praticiens, il est apparu essentiel de s'intéresser également à la baisse du LDL-c pour les raisons suivantes :

- En pratique quotidienne, la baisse du LDL-c constitue le critère cible immédiat et accessible du traitement médicamenteux hypolipémiant, même s'il s'agit d'un critère d'efficacité intermédiaire. Par ailleurs, ce paramètre facilement mesurable par la réalisation de bilans lipidiques réguliers, facilite le suivi du patient.
- Une corrélation statistique entre la baisse du LDL-c et la réduction des événements CV a été démontrée même si la réduction du LDL-c n'explique qu'en partie l'efficacité en termes de morbi-mortalité ;
- Enfin, toutes les recommandations internationales définissent des seuils de LDL-c à atteindre en fonction du niveau de risque CV des patients.

Les statines sont considérées comme les molécules les plus efficaces sur la réduction du LDL-c. Cette efficacité biologique n'a pas été rediscutée dans le cadre de ce travail, puisqu'elle est unanimement reconnue sur le plan scientifique en 2009.
Toutefois, si toutes les statines ont une AMM dans le traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie, les deux travaux identifiés dans la littérature (essai STELLAR et méta-analyse de Law) les ayant comparées en termes de baisse du LDL-c, ont révélé qu'elles n'avaient pas la même puissance biologique (réduction annuelle moyenne du LDL-c comprise entre 20 et 55% selon les molécules et les dosages utilisés).

3.3 Tolérance des statines

La tolérance des statines a été évaluée à partir d'études cliniques, de méta-analyses, et du suivi particulier effectué par l'Afssaps depuis leur mise sur le marché, notamment à la suite du retrait de la cérivastatine pour des cas de rhabdomyolyses dont certains d'évolution fatale. Il n'a pas été réalisé de méta-analyse des données de tolérance dans ce rapport mais les données issues des sources précitées indiquent que les statines possèdent généralement un bon profil de tolérance sans réelle possibilité de les distinguer. Toutefois, l'utilisation de fortes doses de statines semble

[63] La dose est adaptée en fonction d'un paramètre biologique

entrainer une augmentation des événements indésirables : ainsi, l'atorvastatine 80 mg doit être utilisée avec prudence (étude SPARCL).
Les événements indésirables sévères sont peu fréquents (<1%) et représentés essentiellement par les rhabdomyolyses et myalgies, les élévations des transaminases (ASAT et ALAT) et des CPK. Le lien entre les statines et le risque de cancer n'a pas été démontré.
La rosuvastatine, mise sur le marché en 2005, est la molécule sur laquelle il existe le moins de données de tolérance disponibles (molécule non prise en compte dans la plupart des méta-analyses, peu de données de pharmacovigilance).

Au final, le rapport bénéfice/risque des statines est positif.

4 Efficience des statines et positionnement de la HAS

4.1 Les apports de la littérature internationale

Sur le plan économique, toutes les études identifiées dans la littérature ont conclu que le traitement par statine était une stratégie efficiente en comparaison à l'absence de traitement médicamenteux (placebo), chez les patients en prévention primaire à haut risque CV et les patients en prévention secondaire. Les ratios coût/efficacité ou coût/utilité des statines ont tous été considérés comme acceptables par les auteurs des articles, quels que soient la molécule et le contexte de soins étudiés. Aucune donnée économique disponible n'a été identifiée pour les patients en prévention primaire à faible risque CV.

La littérature comparant les statines entre elles en termes d'efficience en morbi-mortalité est peu abondante, restreinte à 3 groupes de patients (prévention primaire à risque CV élevé, prévention secondaire de la maladie coronaire et du syndrome coronarien aigu) et à deux molécules (atorvastatine, simvastatine). Elle concerne essentiellement la comparaison des stratégies dites "intensives" à forts dosages et les stratégies dites "conventionnelles" où le traitement médicamenteux est instauré avec les dosages les plus faibles. En prévention secondaire, les études sont en faveur des stratégies intensives d'emblée, chez le patient coronarien stable. Ces études ont été considérées par tous les auteurs comme pertinentes d'un point de vue économique. Ces stratégies intensives ne font toutefois pas l'unanimité au sein des recommandations internationales et elles sont de fait rarement préconisées.

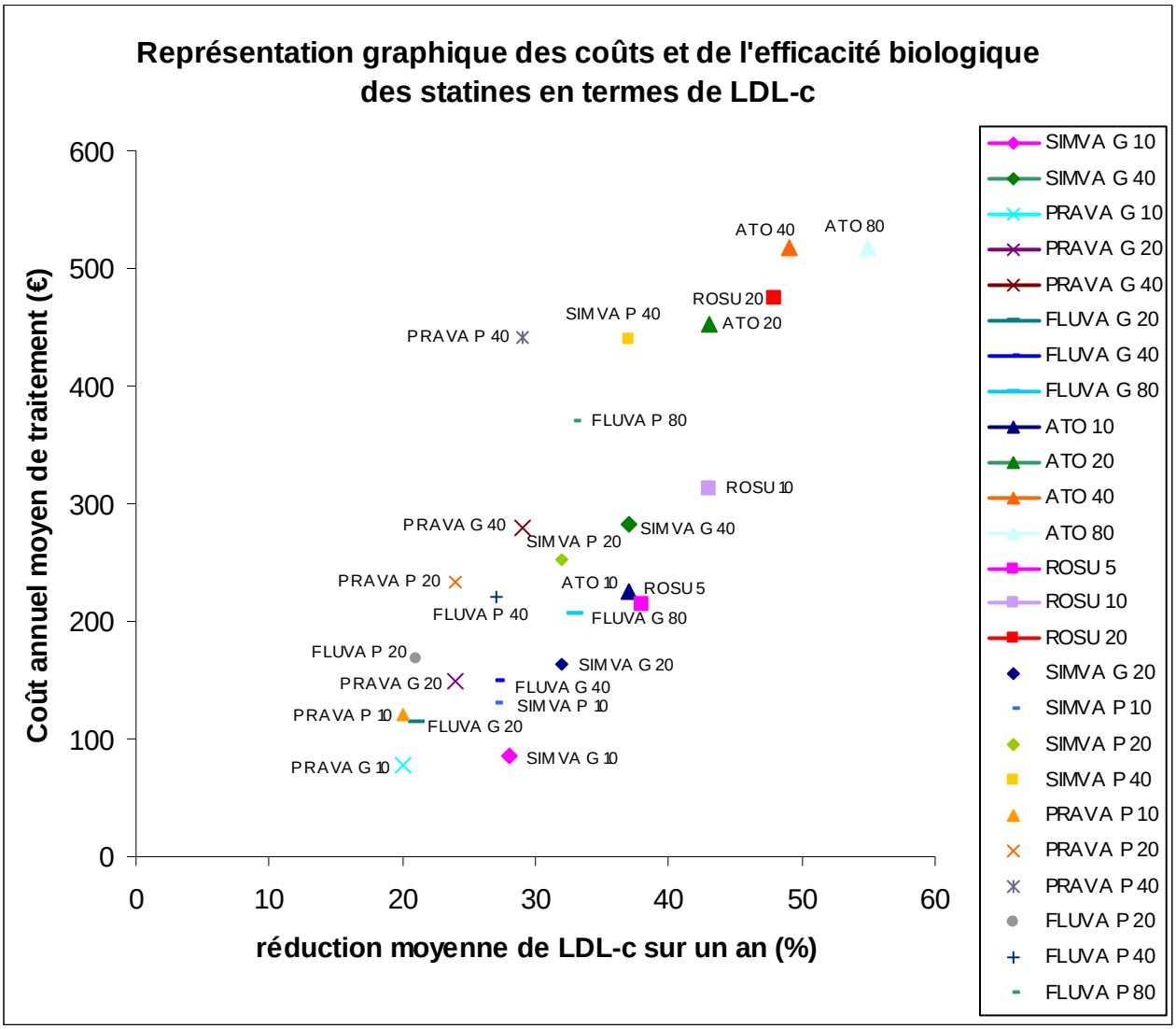
Les études qui ont cherché à définir le niveau de risque CV à partir duquel la prescription de statines était économiquement justifiée n'ont jamais recommandé le traitement médicamenteux des populations à faible risque CV contrairement à celui des patients en prévention secondaire ou en prévention primaire à haut risque CV.

4.2 Réflexion médico-économique dans le contexte de soins français

D'après la méta-analyse réalisée par la HAS et les autres méta-analyses publiées, les statines ne peuvent être différenciées sur le critère de mortalité toutes causes. Dans ce contexte, la mesure de l'efficience des statines consiste en une étude de minimisation des coûts et la prescription économiquement pertinente est celle qui consiste à prescrire la molécule la moins chère. Toutefois, l'efficacité des statines sur les événements CV est hétérogène selon les molécules et les dosages. Par ailleurs, une corrélation statistique entre réduction des événements CV et baisse du LDL-c étant observée, l'efficience des statines peut être raisonnablement appréciée par ce critère biologique.

Ainsi, la prescription économiquement pertinente est celle qui permet d'obtenir d'emblée la baisse de LDL-c attendue pour le patient au meilleur coût. Les ratios coût/efficacité mesurés dans ce travail (cf. figure ci-dessous) ont permis d'identifier les molécules les moins coûteuses au regard de la baisse attendue du LDL-c. Ainsi :

- Entre 20 et 30% de baisse recherchée de LDL-c, la simvastatine générique 10 mg devrait être privilégiée puisqu'elle permet d'assurer une réduction minimale moyenne de LDL-c de 27% à un coût annuel par point de baisse du LDL-c d'environ 3 €.
- Entre 31 et 40% de réduction souhaitée du LDL-c, 4 molécules ont des ratios coût/efficacité biologique similaires de l'ordre de 5 à 6 € pour un point de baisse du LDL-c : la simvastatine générique à 20 mg, la fluvastatine générique à 80 mg, l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg.
- Entre 41 et 50% de réduction souhaitée du LDL-c, la rosuvastatine 10 mg et l'atorvastatine 20 mg ont la même efficacité (43%) mais un coût annuel différent avec un avantage pour la rosuvastatine (7 vs 11€ par point de baisse du LDL-c).
- Pour une réduction supérieure à 50%, l'atorvastatine 80 mg présente le meilleur ratio coût/efficacité (9 € annuel par point de baisse du LDL-c).



P=princeps, G=générique

5 Questions soulevées par le rapport et perspectives d'évaluation

La réalisation de ce travail a permis d'identifier des thématiques d'évaluation et des pistes de réflexion à mener en France.

- A partir de quel niveau de risque CV, le traitement médicamenteux par statines est-il efficient? Cette question nous est apparue au cours de ce travail comme une question centrale, mais le temps imparti pour réaliser ce rapport et l'indisponibilité immédiate des données nécessaires n'ont pas permis d'élaborer le modèle économique contribuant à apporter un éclairage sur cette question. Le groupe de travail a insisté sur l'importance clinique de définir un seuil de traitement en France fondé sur le risque CV et la mesure de l'efficience du traitement médicamenteux selon ce niveau de risque. En effet, la véritable question médico-économique n'est pas tant le choix de la molécule (même si cette question est importante) que le niveau de risque cardiovasculaire à partir duquel il est efficient d'instaurer un traitement. Si le présent travail a permis d'identifier les traitements médicamenteux pertinents d'un point de vue médico-économique, une réflexion ultérieure sur les populations à traiter en fonction de leur risque cardiovasculaire, pourrait être menée par la HAS.
- La question initialement posée à la HAS concernait l'efficience des stratégies hypolipémiantes. Pour y répondre, d'une part, nous avons dû élargir le champ du travail à une mise à plat des données d'efficacité des traitements médicamenteux et des recommandations de pratique clinique et, d'autre part, nous avons réduit le champ d'évaluation aux statines.
  Il nous apparait qu'une réflexion sur la place des hypolipémiants dans la prévention CV globale (notamment la prise en charge des autres FDR et la comparaison à d'autres stratégies comme l'arrêt du tabac, les autres traitements médicamenteux tels que les anti-agrégants plaquettaires, les bêtabloquants…) serait plus pertinente qu'une évaluation par pathologie (dans le cas présent, l'hypercholestérolémie). Une telle évaluation soulèverait des difficultés liées à la mesure d'un risque CV global mais aurait sans nul doute un intérêt en termes de santé publique et de hiérarchisation des stratégies de prévention et de prise en charge.
- Les essais cliniques réalisés sur les statines ont inclus majoritairement des patients agés de 50 à 70 ans ; ainsi, les données relatives aux patients de moins de 50 ans et de plus de 70 ans sont limitées. La réalisation d'études spécifiques dans ces populations pourrait être envisagée.

6 Conclusion générale

A l'issue de cette évaluation, les conclusions de la HAS et du groupe de travail sont les suivantes :

1. Mortalité toutes causes : Les traitements par statines diminuent le risque de mortalité toutes causes de 10%. Il n'existe pas de différence significative entre les statines sur ce critère. En conséquence, ce résultat est en faveur d'un effet classe des statines sur la mortalité toutes causes.
   Les travaux publiés et « le modèle d'effet des statines[64] » sur la mortalité toutes causes présentés dans ce rapport, confirment que le bénéfice du traitement par statines dépend du niveau de risque CV du patient et non de sa situation pathologique initiale.
   Evénements cardiovasculaires et LDL-c : Le traitement par statines diminue le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires de 15 à 23% selon le type d'événements. Il existe une corrélation statistiquement significative entre la réduction du risque de survenue

[64] Etude de la variation du risque relatif de décès sous statines d'un essai à l'autre en fonction du taux de décès dans le bras témoin.

d'événements cardio-vasculaires et la baisse du marqueur biologique de référence, le LDL-c. Enfin, la baisse du LDL-c dépend de la molécule et la dose utilisées.

2. Les effets secondaires sont de nature et de fréquence identiques entre les statines commercialisées en France. Pour une molécule donnée, leurs fréquences sont dose-dépendantes.
3. Sur le plan médico-économique, les études internationales sont convergentes sur l'efficience des statines en prévention primaire des patients à haut risque CV et en prévention secondaire quel que soit le contexte de soins étudié.
   D'après la méta-analyse réalisée dans ce travail, l'efficacité des statines sur la mortalité toutes causes ne peut être différenciée. Par ailleurs, il existe une corrélation statistique entre événements CV et baisse du LDL-c ; ainsi, l'efficience peut être raisonnablement appréciée par ce critère biologique.
   Ainsi, en initiation de traitement, en fonction de la baisse de LDL-c recherchée, la statine la plus efficiente, exprimée en coût annuel par point de pourcentage de baisse de LDL-c, devrait être privilégiée sous réserve des caractéristiques individuelles des patients (contre-indications, interactions médicamenteuses, pathologies associées spécifiques…). Le tableau ci-dessous présente les résultats obtenus selon la baisse espérée de LDL-c et les prix français des molécules en septembre 2009 ; ces données sont susceptibles d'être modifiées en fonction de l'évolution des prix et de la mise à disposition de nouvelles molécules et de nouveaux génériques.

Molécules efficientes (prix septembre 2009) en première intention selon la réduction de LDL-c recherchée (€/%)

% recherché de baisse du LDL-c	Molécule (s) à privilégier	Baisse moyenne de LDL-c et coût annuel/ % de baisse du LDL-c
Entre 20 et 30% de baisse du LDL-c	Simvastatine 10 mg Générique	- 27% - environ 3€ / % de baisse du LDL-c
Entre 31 et 40% de baisse du LDL-c	Simvastatine 20 mg Générique Fluvastatine 80 mg générique Atorvastatine 10 mg Rosuvastatine 5 mg	- Simvastatine 20 mg : 32%, 5 € /% de baisse du LDL-c - Fluvastatine 80 mg : 33% - Atorvastatine 10 : 37%, - Rosuvastatine 5 : 38% ces 3 molécules ont un ratio de 6 €/% de baisse du LDL-c
Entre 41 et 50% de baisse du LDL-c	Rosuvastatine 10 mg	- 43% - 7 € / % de baisse du LDL-c
> 50%	Atorvastatine 80 mg*	- 55% - 9 € / % de baisse du LDL-c

Sources : Assurance maladie, septembre 2009 et Law 2003..
* L'atorvastatine 80 mg correspond à la dose la plus élevée de l'atorvastatine, elle dispose néanmoins d'une AMM pour l'hypercholestérolémie sévère pour ce dosage.

- La mise en œuvre de ces recommandations de santé publique par les décideurs publics devrait permettre d'améliorer les pratiques de prescriptions telles qu'identifiées dans les bases de données Thalès, EPPM et EGB .
- L'hétérogénéité constatée des prix des statines en septembre 2009 explique en partie le classement obtenu en termes d'efficience. Afin que les praticiens disposent d'un choix plus large de molécules à prescrire, il serait souhaitable, que les prix des statines (princeps et génériques) soient harmonisés au regard des objectifs de santé publiques définis. Par ailleurs, il s'avère qu'à type de statine donnée, le prix est globalement plus élevé en France que dans les autres pays d'Europe.

4. En France, il convient de promouvoir un travail visant à estimer le niveau de risque cardio-vasculaire à partir duquel un traitement par statine serait considéré comme efficient et devrait être instauré.

5. Enfin, notre travail nous a conduit à effectuer une recherche bibliographique des données cliniques publiées depuis 2005. Il s'avère qu'il existe suffisamment de nouvelles données pour justifier une mise à jour des recommandations relatives à « la prise en charge du patient dyslipidémique » élaborées par l'Afssaps en 2005.

Annexe 1. Abréviations les plus courantes

Mot	Abréviation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	Afssaps
Autorisation de mise sur le marché	AMM
Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé	Anaes
Accident ischémique transitoire	AIT
Accident vasculaire cérébral	AVC
Affection de longue durée	ALD
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	AOMI
Cardio-vasculaire	CV
Cholesterol total	CT
Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés	CNAMTS
Coût-efficacité	CE
Echantillon généraliste des bénéficiaires	EGB
Essai Contrôlé Randomisé	ECR
Etude Permanente de la Prescription Médicale	EPPM
Facteur de risque	FDR
Groupe Homogène de Séjours	GHS
Haute Autorité de Santé	HAS
High-density lipoprotein cholesterol	HDL-c
Hypertension artérielle	HTA
Infarctus du myocarde	IDM
Insuffisance cardiaque	IC
Insuffisance rénale chronique	IRC
Low-density lipoprotein cholesterol	LDL-c
Non significatif	NS
Quality-adjusted Life Years	Qaly
Règles hygiéno-diététiques	RHD
Triglycérides	TG
Valeur cible biologique	VCB

Annexe 2. Modèles SCORE et FRAMINGHAM pour le calcul de risque CV

Parmi l'ensemble des modèles de risque publiés, deux équations semblent rassembler un consensus professionnel : Framingham recalibré, modèle ayant été le plus largement validé prospectivement ; et SCORE, modèle dérivé de populations proches de la population française en termes de prévalence des maladies cardio-vasculaires. Le tableau suivant compare les caractéristiques de chacun des modèles[65]
.

— *Framingham*

- L'étude de Framingham a fourni différents modèles, dans des populations variées, pour estimer le risque cardio-vasculaire de morbidité ou de mortalité soit coronarienne soit vasculaire cérébrale.
- Ces modèles (principalement le modèle d'estimation du risque d'accident coronarien) sont performants pour classer les patients et prédire un risque d'événement cardiovasculaire à 5 ou 10 ans.
- Un ajustement (ou recalibration) dans les populations pour lesquelles la prévalence des maladies cardio-vasculaires est basse est indispensable.
- Les résultats concordants d'études réalisées dans des populations françaises, espagnoles et allemandes suggèrent que la division du chiffre de RCV global estimé par le modèle de Framingham par un facteur constant compris entre 1,5 et 2 suffit à cette recalibration.

— *SCORE*

- Les modèles de SCORE, publiés en 2003, sont issus de différentes études de cohortes européennes, deux équations de risque ayant été élaborées en fonction de la prévalence faible ou forte des maladies cardio-vasculaires.
- Ces modèles permettent de classer les patients par niveaux de risque. Leur performance n'a pas été évaluée dans une population française représentative.
- Ils ne permettent de prédire que des événements de mortalité (décès par maladie coronarienne ou par maladie cardio-vasculaire non coronarienne), ce qui représente au plan épidémiologique la garantie d'une meilleure qualité de mesure de l'événement, mais le risque de mortalité peut être moins pertinent pour le clinicien par rapport à un événement de morbidité.

Les modèles SCORE et Framingham peuvent être retrouvés sur les deux sites suivant :

- SCORE : http://www.heartscore.org/
- Framingham : http://www.framinghamheartstudy.org/

[65] Cette annexe a été réalisée à partir du document Anaes de 2004 « Méthodes d'évaluation du risque CV global » {Anaes 2004 583}. Pour de plus amples informations, se reporter à ce document.

Tableau 20. Comparaison des modèles SCORE et Framingham pour différents critères de choix d'un outil d'estimation du RCV global, d'après rapport Anaes 2004, {Anaes 2004 }.

	SCORE	Framingham
Événement prédit	Mortalité cardio-vasculaire estimée comme la somme du risque de mortalité coronarienne et du risque de mortalité non coronarienne	- Morbidité cardio-vasculaire : des modèles distincts, ont été utilisés pour l'accident vasculaire cérébral, l'accident coronarien, les autres événements cardiovasculaires
Variables	- Sexe - Tabagisme actuel - Cholestérol - Pression artérielle systolique - Âge	- Sexe - Tabagisme actuel - HDL-cholestérol - Pression artérielle systolique - Cholestérol - Diabète - Hypertrophie ventriculaire gauche - Traitement antihypertenseur - Âge
Horizon	- Horizon illimité entre 40 et 65 ans -	- Horizon limité entre 4 à 10 ans (âge 30-74 ans)
Validité interne	- Plusieurs cohortes d'où une hétérogénéité des modes de recrutement, des mesures et du suivi	- Une étude de cohorte de qualité exemplaire
Précision de l'estimation	- Non documentée	- Documentée : mais degré de précision faible chez les diabétiques et chez les patients présentant une HVG (du fait d'effectifs réduits dans la cohorte)
Transportabilité du modèle à d'autres populations	- Modèle dérivé à partir des cohortes belges, italiennes et espagnoles - Modèle validé sur les cohortes allemande et française	- Modèle multivalidé sur une grande variété de cohortes - Recalibration possible dans les cohortes à faible prévalence (propos ée sur des données françaises, anglaises et espagnoles
Utilisation du modèle dans des populations françaises	- Sur l'enquête PCV Metra (avec recalibration), sur parisienne (index C = 0,71)	- Sur l'enquête prospective les données INSIGHT, sur les données PRIME

* = l'index C est équivalent à l'aire sous la courbe (ROC) : un index égal à 0,5 exprime que le modèle ne fait pas mieux que le hasard, un index égal à 1 exprime que le modèle discrimine parfaitement les malades des non- malades.

Annexe 3. Tableau de concordance entre les g/l et les mmol/l

LDL cholestérol	
g/l	**mmol/l**
2,20	5,7
1,90	4,9
1,60	4,1
1,30	3,4
1,00	2,6
0,7	1,8
Triglycérides	
g/l	**mmol/l**
1,50	1,7
2,00	2,3

Annexe 4. Détail des recommandations françaises publiées depuis 2005

1 Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA

► **Prise en charge**

Chez le patient hypertendu, il est recommandé de prendre en compte à la fois le risque cardio-vasculaire estimé et les chiffres de pression artérielle (PA) pour adapter la stratégie thérapeutique.
A ce titre, l'hypercholestérolémie des patients doit être prise en charge.

► **Traitements hypolipémiants recommandés**

Des essais thérapeutiques randomisés utilisant des statines chez l'hypertendu ont été publiés. Il s'agit notamment des études AFCAPS/TexCAPS, HPS, ALLHAT, PROSPER et ASCOT-LLA.
Les statines peuvent apporter une protection CV, en particulier chez les patients à haut risque CV, en prévention primaire ou secondaire. Cependant, il faut garder en mémoire les risques de rhabdomyolyse, d'hépatite cytolytique et de trouble de la mémoire.
Ainsi, chez l'hypertendu **non diabétique**, en prévention primaire, une statine ayant montré son efficacité sur le risque coronarien est proposée :

- pour atteindre un taux de LDL-cholestérol < 1,6 g/l (4,1 mmol/l), si le patient présente un autre facteur de risque cardio-vasculaire en plus de l'HTA ;
- pour atteindre un taux de LDL-cholestérol < 1,3 g/l (3,4 mmol/l), si le patient présente 2 autres facteurs de risque cardio-vasculaire en plus de l'HTA.

Chez l'hypertendu **diabétique**, une statine est proposée en prévention primaire :

- pour atteindre un taux de LDL-cholestérol < 1,3 g/l (3,4 mmol/l) ;
- pour atteindre un taux de LDL-cholesterol < 1 g/l (2,6 mmol/l), si le patient présente un autre facteur de risque CV en plus de l'HTA et du diabète, et/ou une atteinte rénale et/ou une microalbuminurie.

Ce traitement ne sera débuté que si les taux de LDL-cholestérol recommandés ne sont pas atteints après 3 mois de mesures hygiéno-diététiques.
En prévention secondaire, un traitement par statine est proposé pour tous les patients hypertendus en cas de maladie coronarienne avérée pour atteindre un taux de LDL-cholestérol < 1 g/l (2,6 mmol/l).

2 Prise en charge de l'AOMI (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation)

Ces recommandations ont précisé les points suivants : l'AOMI est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge hémodynamique, avec ou sans traduction clinique, dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS). L'IPS est le rapport de la pression systolique à la cheville sur la pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler. Les AOMI peuvent être classées en 4 stades.

2.1 Patients asymptomatiques (stade I)

► **Définition**

Les patients présentent des oblitérations artérielles sans symptôme associé. Les accidents cardio-vasculaires survenant chez ces sujets n'ayant ni antécédent, ni manifestation clinique préalable, et une AOMI asymptomatique avec un IPS (index de pression systolique) <0,9 s'accompagnent d'un risque accru de morbi-mortalité cardio-vasculaire. Il est licite de considérer les sujets asymptomatiques avec un IPS < 0,90 comme ayant un risque cardio-vasculaire équivalent à celui des sujets symptomatiques en prévention secondaire : risque élevé équivalent de maladie coronaire

qui doit être pris en charge pour éviter la survenue d'événements cardiovasculaires graves, voire mortels.

► **Prise en charge**

Les facteurs de risque cardio-vasculaire habituels sont à rechercher systématiquement : âge, sexe, tabagisme, diabète, hypercholestérolémie et hypertension artérielle, mais aussi surcharge pondérale, sédentarité et abus d'alcool.

► **Traitements hypolipémiants recommandés**

Par extrapolation des résultats observés dans l'étude HPS (cf. paragraphe « patients claudicants » ci-dessous) et par accord professionnel, le groupe de travail recommande l'utilisation d'une statine (en considérant que l'effet observé dans l'étude HPS avec la simvastatine est un effet de classe thérapeutique non spécifique de la simvastatine) chez les patients ayant une AOMI asymptomatique, du fait du risque comparable de complications cardiovasculaires graves.
Chez le patient atteint d'AOMI asymptomatique ayant une hypercholestérolémie, la valeur cible à atteindre est un LDL < 1 g/l (2,6 mmol/l), équivalent de la prévention secondaire.

Aucun autre traitement hypolipémiant n'a été positionné dans le cadre de ces recommandations.

2.2 Patients claudicants (stade II)

► **Définition**

Les patients présentent une ischémie d'effort (à la mise en charge) se manifestant aux membres inférieurs par une claudication intermittente et une absence de symptôme au repos. La claudication intermittente est estimée par le « périmètre de marche » selon deux modalités : distance de marche sans douleur et distance de marche absolue.

► **Prise en charge**

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé. Sa prise en charge doit reposer sur le contrôle des facteurs de risque, notamment l'hypercholestérolémie, pour éviter la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels, ou neurologiques.

► **Traitements hypolipémiants recommandés**

Chez le patient atteint d'AOMI asymptomatique ayant une hypercholestérolémie, la valeur cible à atteindre est un LDL < 1 g/l (2,6 mmol/l), équivalent de la prévention secondaire.

Statines

Le bénéfice significatif du traitement par simvastatine (40 mg/j) par rapport à un placebo sur la survenue de décès toutes causes ou d'accidents CV majeurs (infarctus fatals ou non, AVC fatals ou non, revascularisation) chez des sujets à haut risque cardiovasculaire (pathologies coronariennes ou dans d'autres territoires artériels, diabète) est démontré dans l'essai randomisé HPS portant sur 20 536 patients publié en 2002. Cet effet de la simvastatine est indépendant du taux de cholestérol initial des patients. Une analyse de sous-groupe a été faite en fonction des pathologies vasculaires préexistantes, y compris AOMI symptomatiques, concernant la survenue d'accident vasculaire majeur : elle ne met pas en évidence de variations significatives du risque relatif quel que soit le groupe considéré. Du fait de ce bénéfice dans la population globale des sujets à haut risque d'événements cardio-vasculaires graves sur les décès de cause vasculaire et de toutes causes, cette étude peut être considérée comme de niveau de preuve.
Chez les patients à haut risque vasculaire, dont font partie les patients artéritiques symptomatiques, la prescription de statines est recommandée (Grade A) considérant que l'effet observé dans l'étude HPS avec la simvastatine est un effet de classe thérapeutique non spécifique de la simvastatine.

Autres hypocholestérolémiants

Une méta-analyse Cochrane a retenu 7 essais cliniques de bonne qualité (698 patients) après revue exhaustive de la littérature (Leng 2002). Aucun de ces essais n'étudiait les statines. Elle a étudié la réduction de la mortalité chez des patients claudicants (3 essais retenus). La méta-analyse ne montre pas de résultat significatif. Il en est de même pour chacun des 3 essais pris individuellement.

2.3 Patients avec ischémie permanente chronique (stade III)

► **Définition**

L'ischémie permanente chronique (ou ischémie critique) est définie par l'association de douleurs de décubitus apparaissant même au repos ou de troubles trophiques depuis au moins 15 jours avec une pression artérielle systolique inférieure à 50 mmHg à la cheville ou à 30 mmHg à l'orteil.
À ce stade, le pronostic du membre est en jeu (notion de sauvetage de membre), et le risque de complication cardio-vasculaire systémique est élevé.

► **Prise en charge**

Chez le patient avec une ischémie permanente chronique, l'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre. La prise en compte des facteurs de risque CV reste de mise selon les principes décrits pour les populations de patients précédentes.

2.4 Patients avec ischémie aiguë (stade IV)

► **Définition**

L'ischémie aiguë résulte d'une réduction brutale de la perfusion du membre. Le processus embolique ou thrombotique causal peut survenir comme accident évolutif d'une AOMI. Cette insuffisance artérielle aiguë met en jeu la viabilité immédiate du membre.

► **Prise en charge**

L'ischémie aiguë requiert une intervention de désobstruction en urgence, l'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre. La prise en compte des facteurs de risque CV reste de mise selon les principes décrits pour les populations de patients précédentes.

3 Traitement médicamenteux du diabète de type 2

► **Définition**

Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de décès des patients atteints de diabète de type 2 : la morbidité et la mortalité cardiovasculaire y sont multipliées par un facteur 2 à 3 chez l'homme et 4 à 5 chez la femme. Ainsi, chez ces patients il est recommandé de normaliser la glycémie et de corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire associés.

► **Prise en charge**

La prescription d'un hypolipémiant chez le diabétique ne doit pas être systématique. Les cibles pour le LDL-cholestérol ont été graduées selon un niveau de risque cardiovasculaire croissant :

- LDL- c < 1,9 g/l n'est réservé qu'au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvu de micro angiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans (grade B)
- LDL- c < 1,6 g/l (4,1 mmol/l) chez les autres patients présentant au plus un facteur de risque additionnel (grade B)
- LDL- c < 1,3 g/l (3,4 mmol/l) chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans. (grade B)
- LDL- c < 1 g/l (2,6 mmol/l)
- chez les patients en prévention secondaire
- ou à risque équivalent : ayant une atteinte rénale (albuminurie >300 mg/j ou DFG <60ml/min), ou un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux facteurs de risque additionnels (Grade B)

3.1 Traitements hypolipémiants recommandés

Il est recommandé, au vu des essais d'intervention par hypolipémiant consacrés spécifiquement aux diabétiques (études HPS et CARDS) et de la compilation des essais comportant des sous-groupes de diabétiques, d'introduire, quel que soit le niveau du LDL-cholestérol, une statine ayant démontré

une efficacité sur la réduction du risque de complication ischémique (atorvastatine, simvastatine) (Grade A).
Chez les patients diabétiques coronariens ou à risque CV majeur présentant une intolérance aux statines ou une hypertriglycéridémie exclusive LDL-c < 1 g/l (2,6 mmol/l) et TG > 2 g/l) et un HDL- c < 0,40 g/l ou bien encore une hypertriglycéridémie importante (TG > 4 g/l), l'utilisation du gemfibrozil est possible (Accord professionnel).

4 Infarctus cérébral ou accident ischémique transitoire

4.1 Objectif

Cette recommandation porte sur la prévention de l'ensemble des événements vasculaires [accident vasculaire cérébral (AVC), IDM et décès vasculaire], dans la mesure où l'infarctus cérébral confère non seulement un risque élevé de récidive, mais aussi un risque conséquent d'IDM et de décès d'origine vasculaire.

4.2 Prise en charge des facteurs de risque associés et traitements hypolipémiants recommandés

L'hypercholestérolémie ne constitue pas un facteur de risque aussi bien établi pour la survenue d'un premier infarctus cérébral ou d'une récidive que pour les affections coronariennes.
Néanmoins, deux larges essais ont été réalisés sur l'effet des statines chez des patients avec AVC, l'un avec la simvastatine (40 mg/jour) et l'autre avec l'atorvastatine à forte dose (80 mg/jour) ; il a été démontré une réduction des événements cardio-vasculaires dans les deux études et de récidive d'AVC dans l'étude avec atorvastatine.

Sur la base des données disponibles, le groupe de travail a considéré que la recommandation de grade A chez les patients avec :

- Infarctus cérébral ou un AIT non cardio-embolique : Statine ayant démontré une réduction des événements vasculaires
- Patients diabétiques ou coronariens : statines quel que soit le taux de LDL-c
- Infractus cérébral ou AIT associé à une maladie athéromateuse et LDL-c < 1 g/l : statines envisageables
- Chez les patients à risque d'hémorragie cérébrale, les risques et bénéfices des statines n'a pas été étudié.

Pour le choix du régime de statines, il n'existe pas de comparaison directe quant à la prévention des AVC et autres événements vasculaires entre les différents régimes de statines (type de molécule, fortes doses *versus* faibles doses) et ayant montré un bénéfice chez les patients avec AVC.

Annexe 5. Mise à jour des données cliniques sur les autres hypolipémiants publiées depuis 2005

Les études relatives aux autres hypolipémiants publiées depuis les recommandations Afssaps de 2005 {Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2005 11 /id} ont été recherchées et sélectionnées selon les critères présentées dans le chapitre « *méthode de travail, sélection de la littérature* ».
Sur ces critères, 11 études ont été retenues et leur qualité méthodologique analysée. La sélection finale a permis de retenir 5 études qui concernaient uniquement les fibrates, les omega 3 et l'ézétimibe. Les 6 autres ont été exclues pour les raisons suivantes :

- analyse en sous-groupes, *a posteriori* de l'essai initial : fibrates {Haim, 2006 1791 /id;Haim, 2007 1735 /id}, acide nicotinique {Canner, 2006 1814 /id}, Omega 3 {Tanaka, 2008 1724 /id}
- étude de suivi en ouvert, sans comparateur : gemfibrozil {Tenkanen, 2006 1805 /id}
- absence de résultats dans l'article : étude OMEGA {Rauch, 2006 1774 /id}

► Les fibrates

Le fénofibrate

L'étude FIELD {Radermecker, 2005 1817 /id} a comparé l'efficacité du fénofibrate 200 mg/j par rapport au placebo en termes de prévention d'événements cardiovasculaires chez 9795 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 5 ans.
Méthode : étude contrôlée *versus* placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique (niveau de preuve 1).
Critères d'inclusion : patients diabétiques de type 2, âgés de 50 à 75 ans avec un taux de cholestérol total compris entre 3 et 6,5 mmol/l avec, soit :

- un ratio CT/HDL-c ≥ 4,
- 1 mmol/l < TG < 5 mmol/l

Critère de jugement principal : nombre d'événements coronariens (critère combiné) définis par les décès par coronaropathies et les IDM non mortels
Résultats : Après 5 ans de suivi, le nombre d'événements coronariens observés n'a pas été statistiquement différent entre les deux groupes : 256 événements (10,4%) dans le groupe fénofibrate 200 mg/j *versus* 288 (11,7%) dans le groupe placebo, p=0,16.

Le bézafibrate

Les résultats de la phase d'extension en ouvert de l'étude BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) à 8,2 ans a été publiée en 2008 {Goldenberg, 2008 1731 /id}. Cette étude a évalué l'efficacité de l'ajout de bézafibrate à une thérapie hypolipémiante habituelle par rapport à cette thérapie seule en termes de mortalité cardiovasculaire et d'IDM non mortel chez 3090 patients coronariens (niveau de preuve 4).
Résultats : Après 8,2 ans de suivi, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes bézafibrate + hypolipémiants *versus* hypolipémiants seuls : 276 événements (17,8%) *versus* 313 (20,3%), p=0,09. Ces résultats confirment les résultats obtenus après 6,2 ans dans l'étude BIP initiale.

► Oméga 3

En 2006, Verboom et al. {Verboom, 2006 1748 /id} ont publié une analyse critique des résultats de l'étude GISSI-Prevenzione réalisée chez 11 324 patients en post-IDM, suivi pendant 3,5 ans.
Méthode : étude comparative randomisée en 4 bras (oméga 3 1g/j, Vitamine E 300mg/j, oméga 3 1g/j + Vitamine E et un groupe contrôle) en ouvert, multicentrique. Ces traitements ont été administrés en association aux traitements post-IDM conventionnels (Anti-agrégants plaquettaires, IEC, béta-bloquants et hypolipémiants) (niveau de preuve 1)
Critères d'inclusion : patients ayant eu un infarctus du myocarde (IDM) dans les 3 mois précédents l'inclusion.
Critères de jugement principaux (combinés) :

- Critère 1 : mortalité toutes causes, IDM non mortels et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels.
- Critère 2 : mortalité cardiovasculaire, IDM non mortels et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels

Résultats **:**

- Critère 1 : réduction significative de la mortalité toute cause : 356 événements (12,3%) dans le groupe oméga 3 *versus* 141 (14,6%) dans le groupe contrôle, RR 0,85 [074 ; 0,98].
- Critère 2 : réduction significative de la mortalité cardio-vasculaire : 262 événements (9,2%) *versus* 1322 (11,4%), RR 0,80 [0,68 ; 0,95].

Dans cette analyse critique, les auteurs ont conclu que l'amélioration de la survie globale des patients en post-IDM observée était corrélée à la réduction significative des morts subites sous oméga 3 en association aux thérapies conventionnelles par rapport au bras contrôle.

L'étude GISSI-HF 2008 {Tavazzi, 2008 2251 /id} a comparé l'effet de l'administration d'oméga 3 (1g/j) (n= 3494) par rapport au placebo (n=3481) sur la mortalité toutes causes et les hospitalisations chez 6975 patients insuffisants cardiaques suivis pendant 3,9 ans et traités par rosuvastatine 10 mg (rosuvastatine + omega 3 *versus* rosuvastatine + placebo).

Méthode : étude comparative randomisée en double-aveugle. Ces traitements ont été administrés en association aux traitements conventionnels de l'insuffisance cardiaque. (niveau de preuve 1)

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans insuffisants cardiaques de stade II ou IV selon la classification NYHA

Critères de jugement principaux : deux critères ont été définis :

- Critère 1 : nombre de décès toutes causes,
- Critère 2 : décès toutes causes et hospitalisations

Résultats :

- Critère 1 : 955/3494 patients (27,3%) du groupe oméga 3 *versus* 1014/3481 patients (29,1%) du groupe placebo sont décédés, HR 0,91 IC 95,5% [0,833 ; 0,998], p=0,041. Une réduction du risque absolu de 1,8% a été observée ; ainsi, 56 patients (NNT) doivent être traités pour éviter un décès.
- Critère 2 : des décès ou des hospitalisations ont été observés chez 1981/3494 patients (57%) du groupe oméga 3 *versus* 2053/3481 patients (59%) du groupe placebo, HR 0,92 IC 99% [0,849 ; 0,999], p=0,009. Une réduction du risque absolu de 2,3% a été observée ; ainsi, 44 patients (NNT) doivent être traités pour éviter un décès ou une hospitalisation.

► **Ezétimibe**

En 2008, Rossebo *et al.* ont publié les résultats de l'étude SEAS[66].

Méthode et objectifs : Etude comparative ézétimibe 10 mg + simvastatine 40 mg (n= 944) *versus* placebo (n= 929) randomisée en double-aveugle, réalisée chez 1873 patients avec une sténose aortique légère à modérée dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association en termes d'événements cardiovasculaires majeurs après 4 ans de traitement.(niveau de preuve 1).

Critères d'inclusion : patients adultes de 45 à 85 ans avec une sténose aortique légère à modérée évaluée par échocardiographie.

Critère principal d'évaluation : pourcentage de patients présentant un évènement cardiovasculaire majeur (critère combiné associant : mortalité cardiovasculaire, remplacement de valve aortique, insuffisance cardiaque congestive, IDM non fatal, hospitalisation pour angor instable, pontage coronarien, angioplastie coronaire et AVC non hémorragique).

Résultats : analyse en intention de traiter.

Après 4 ans de traitement, le pourcentage de patients avec un évènement cardiovasculaire observé n'a pas été statiquement différent : 35,3% (333/944 patients) dans le groupe ézétimibe 10 mg / simvastatine 40 mg *versus* 38,2% (355/929 patients) dans le groupe placebo, HR 0,96 [0,83 – 1,12], NS.

[66] Rossebo et al. "Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis", New England Journal of Medecine September 2, 2008; 359:1-14.

Annexe 6. Liste des sites internet consultés lors de la recherche documentaire

- Adelaide Health Technology Assessment, Australie
- Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé, Canada
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France
- Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Canada
- Alberta Medical Association, Canada
- Ameli assurance maladie en ligne, France
- American College of Physicians, Etats-Unis
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical, Australie
- Base CODECS, France
- Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine, France
- Bibliothèque Médicale AF Lemanissier, France
- Blue Cross Blue Shield Association, Etats-Unis
- BMJ Clinical Evidence, Royaume-Uni
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada
- Canadian Task Force on Preventive Health Care, Canada
- Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones, France
- Centers for Disease Control and Prevention Infection Control Guidelines, Etats Unis
- Centre d'études socio-économiques de la santé, Belgique
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique
- Centre for Clinical Effectiveness, Australie
- Centre for Reviews and Dissemination, Royaume Uni
- Cincinnati Children's, Etats Unis
- Clinical Knowledge Summaries, Royaume-Uni
- CMA Infobase, Canada
- Collège des Economistes de la Santé, France
- College of Physicians and Surgeons of Alberta, Canada
- Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques, France
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, France
- Eco-Santé, France
- European Network of Health Economics Evaluation Databases
- European Society of Cardiology
- Euroscan, Royaume-Uni
- Expertise collective de l'INSERM, France
- Guidelines and Protocols Advisory Committee, Canada
- Guidelines International Network
- Health Economics and Decisions Science, Royaume-Uni
- Health Services Technology Assessment Text, Etats-Unis
- Horizon Scanning, Australie
- Ideas Search, Etats-Unis
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé, France
- Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité, Belgique
- Institut de la statistique et des études économiques, France
- Institute for Clinical Evaluative Sciences, Canada
- Institute for Clinical Systems Improvement, Etats-Unis
- Institute for Health Economics, Canada
- La Documentation française, France
- Medical Services Advisory Committee, Australie
- Minnesota Department of Health – health Technology Avisory Committee, Etats-Unis
- National Bureau of Economic Research, Etats-Unis
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Royaume-Uni

- National Guidelines Clearinghouse, Etats-Unis
- National Health Services Scotland, Royaume-uni
- National Horizon Scanning Centre, Royaume-Uni
- National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni
- National Institute for Health and Clinical Excellence Costing Tools, Royaume-Uni
- National Institutes of Health, Etats-Unis
- National Library of Guidelines Specialist Library, Royaume-Uni
- New Zealand Guidelines Group, Nouvelle-Zélande
- New Zealand Health technology Assessment, Nouvelle-Zélande
- Ontario Medical Advisory Secretariat, Canada
- Portail de la statistique publique française, France
- Regional Evaluation Panel, Royaume-Uni
- Réseau d'évaluation économique de la santé, France
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royaume-Uni
- Singapore Ministry of Health, Singapour
- Société Française de Cardiologie, France
- Société Française de Médecine Générale, France
- Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie, France
- U.S. Preventive Services Task Force, Etats-Unis
- Veterans Affairs Technology Assessment Program, Etats-Unis
- World Health Organization

Annexe 7. Grille de sélection des études économiques

1- A t-on posé une question précise à laquelle on puisse répondre ?

- L'étude a-t-elle pris en compte à la fois les coûts et les résultats des stratégies ?

- L'étude compare-t-elle différentes options ?

2- Les options concurrentes ont été décrites de façon exhaustive ?

3- L'efficacité des stratégies a-t-elle été établie?

- S'est-on appuyé sur un essai clinique randomisé et contrôlé ?

- L'efficacité a-t-elle été établie par une synthèse d'études cliniques ?

- A-t-on utilisé des données d'observation ou des hypothèses pour établir l'efficacité ?

4- Les coûts et les conséquences les plus importants de chaque option ont-ils été identifiés ?

5- Les coûts et les conséquences ont-ils été mesurés correctement, en unités physiques appropriées ?

6- Les sources d'information ont-elles été clairement identifiées ?

7- L'évaluation des conséquences a-t-elle été bien adaptée à la question posée ?

8- Les coûts et les conséquences futurs ont-ils été actualisés ?

9- Une analyse différentielle des coûts et des conséquences des options a t-elle été réalisée ?

10- A-t-on tenu compte de l'incertitude dans l'estimation des coûts et des conséquences ?

11- La présentation et la discussion des résultats de l'étude recouvrent-elles toutes les préoccupations des utilisateurs ?

12- Les conclusions de l'étude sont-elles fondées sur un quelconque indicateur de synthèse (un ratio coût-efficacité par exemple) ? Dans ce cas, l'a-t-on interprété de façon intelligente ?

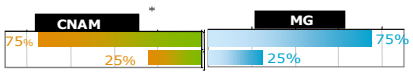
D'après Drummond MF, 1998 {Drummond, 1998 2229 /id}.

Annexe 8. Représentativité des bases EPPM et Thalès

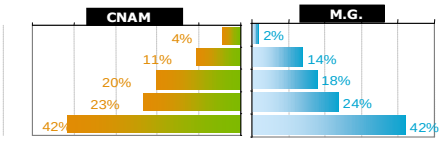
Constitution de l'échantillon des médecins généralistes de l'EPPM

Echantillon des 400 Généralistes : 5 Critères de représentativité.

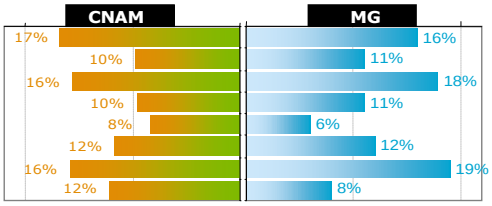
SEXE	MG
Hommes	75%
Femmes	25%
Total	100%



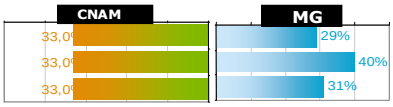
AGE	MG
34 ans et -	2%
35-39 ans	14%
40-44 ans	18%
45-49 ans	24%
50-65 ans	42%
Total	100%



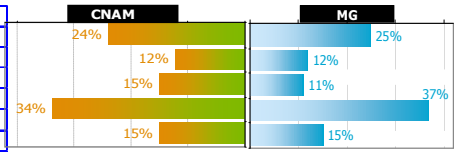
REGION	MG
Région Parisienne	16%
Nord	11%
Ouest	18%
Est	11%
Centre	6%
Centre-Est	12%
Sud-Est	19%
Sud-Ouest	8%
Total	100%



TRANCHE D'ACTIVITE	MG
<3872 actes / an	29%
entre 3873 et 5854 actes/an	40%
Plus de 5854 actes /an	31%
Total	100%



HABITAT	MG
Moins de 5000 hab	25%
5000-20 000 hab	12%
20 000-100 000 hab	11%
plus de 100 000 hab	37%
Paris et Banlieue	15%
Total	100%



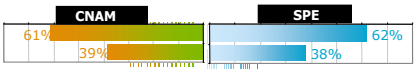
*Source CNAM

Fixation et mise à jour annuelle des bornes par la CNAM (sur les bases d'une répartition médecins équi-proportionnelle de l'univers)

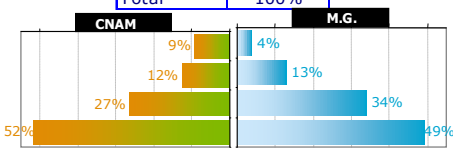
Constitution de l'échantillon des médecins spécialistes de l'EPPM

Echantillon des 435 Spécialistes : 5 critères de représentativité **(dont 4 communs avec les Médecins Généralistes).**

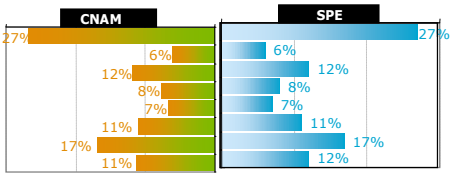
SEXE	SPE
Hommes	62%
Femmes	38%
Total	100%



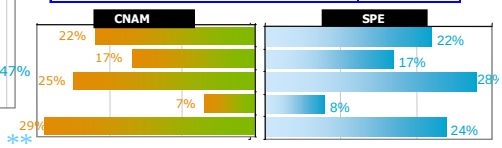
AGE	SPE
39 ans et -	4%
40-44 ans	13%
45-49 ans	34%
50-65 ans	49%
Total	100%



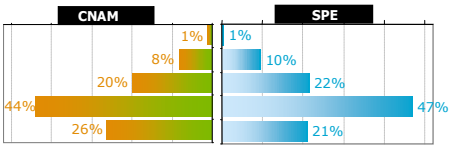
REGION	SPE
Région Parisienne	27%
Nord	6%
Ouest	12%
Est	8%
Centre	7%
Centre-Est	11%
Sud-Est	17%
Sud-Ouest	12%
Total	100%



TYPE D'ENVIRONNEMENT**	SPE
Paris + Banlieue-Lyon-Marseille	22%
Grandes Métropoles Régionales	17%
Grandes Villes de province	28%
Pôles d'attraction locaux	8%
Reste de la France	24%
Total	100%



HABITAT	SPE
Moins de 5000 hab	1%
5000-20 000 hab	10%
20 000-100 000 hab	22%
plus de 100 000 hab	47%
Paris et Banlieue	21%
Total	100%



*Source CNAM

** source INSEE+IMS

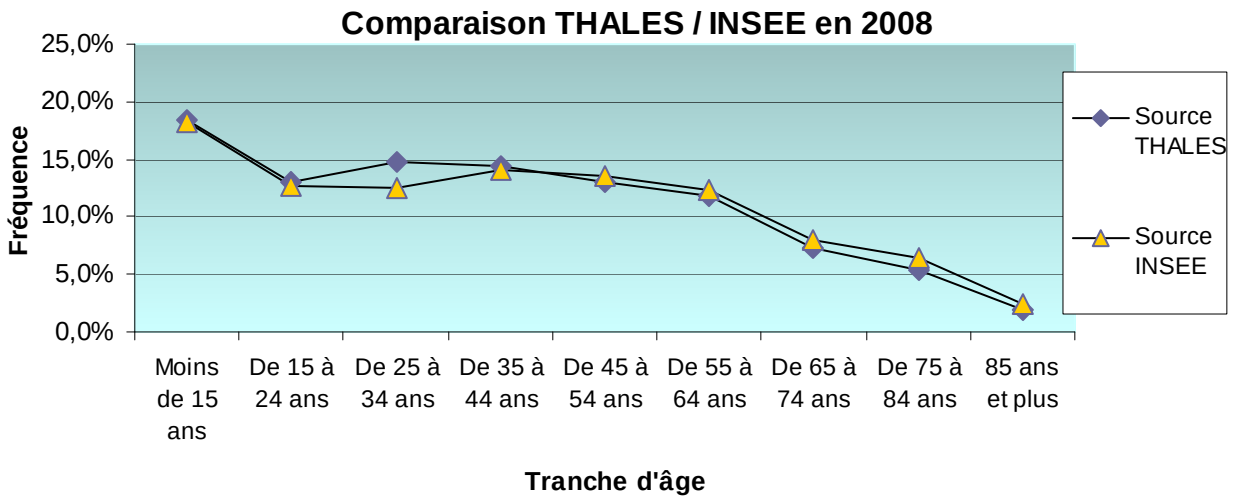
LA SIGNALETIQUE DES PATIENTS CONSULTANTS

- Médecins Généralistes / Janvier à décembre 2008 -

Base : TOTAL Patients Consultants / TOTAL Médecins Généralistes France Entière

	Source THALES		Source INSEE	
	Nombre	**Fréquence**	**Nombre**	**Fréquence**
Moins de 18 ans	12 891 503	21,8%	13 701 863	21,9%
18 ans et plus	46 239 965	78,2%	48 747 114	78,1%
Moins de 15 ans	10 891 897	18,4%	11 426 440	18,3%
De 15 à 24 ans	7 723 827	13,1%	7 873 312	12,6%
De 25 à 34 ans	8 679 397	14,7%	7 805 599	12,5%
De 35 à 44 ans	8 503 841	14,4%	8 742 849	14,0%
De 45 à 54 ans	7 725 100	13,1%	8 470 013	13,6%
De 55 à 64 ans	6 953 927	11,8%	7 688 537	12,3%
De 65 à 74 ans	4 333 422	7,3%	4 950 418	7,9%
De 75 à 84 ans	3 233 165	5,5%	3 990 332	6,4%
85 ans et plus	1 086 891	1,8%	1 501 477	2,4%
TOTAL Patients Consultants	**59 131 468**	**100,0%**	**62 448 977**	**100,0%**

Répartition des patients consultants en fonction de leur âge



Annexe 9 Description des données EPPM sur les statines

Tableau 21.

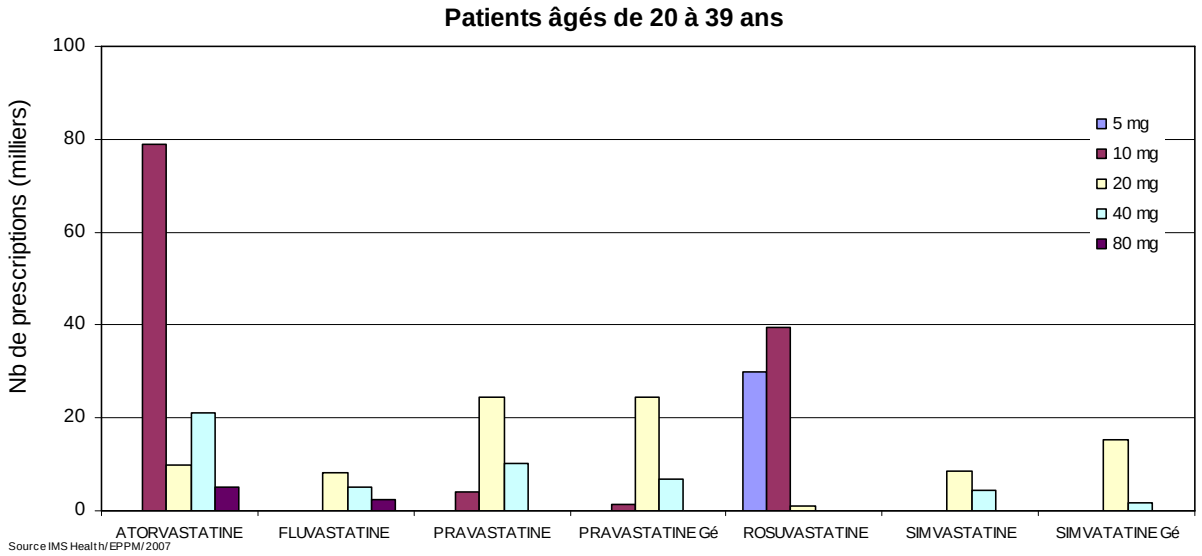
	Prescription 2006	% prescription 2006	Prescription 2007	% prescription 2007	Evolution à N-1	Prescription 2008	% prescription 2008	Evolution à N-1
C10A1 STATINES INH.HMG-COA RED	18 933 159	100,00%	18 962 401	100,00%	0,15%	18 034 564	100,00%	-4,89%
Atorvastatine	5 889 207	31,11%	5 673 383	29,92%	-3,66%	5 762 377	31,95%	1,57%
Rosuvastatine	2 084 157	11,01%	3 398 307	17,92%	63,05%	3 728 822	20,68%	9,73%
Simvastatine Gé	1 557 561	8,23%	2 180 196	11,50%	39,97%	2 165 798	12,01%	-0,66%
Pravastatine Gé	454 626	2,40%	1 717 490	9,06%	277,78%	2 097 705	11,63%	22,14%
Pravastatine	4 990 915	26,36%	2 899 043	15,29%	-41,91%	1 971 527	10,93%	-31,99%
Fluvastatine	1 612 583	8,52%	1 471 658	7,76%	-8,74%	1 182 315	6,56%	-19,66%
Simvastatine	2 344 110	12,38%	1 622 323	8,56%	-30,79%	1 126 020	6,24%	-30,59%

	Prescription 2006	% prescription 2006	Prescription 2007	% prescription 2007	Evolution à N-1	Prescription 2008	% prescription 2008	Evolution à N-1
C10A1 STATINES INH.HMG-COA RED	18 933 159	100,00%	18 962 401	100,00%	0,15%	18 034 564	100,00%	-4,89%
GENERALISTE	17 754 623	93,78%	17 580 338	92,71%	-0,98%	16 779 120	93,04%	-4,56%
CARDIOLOGUE	1 006 321	5,32%	1 252 131	6,60%	24,43%	1 121 955	6,22%	-10,40%
ENDOCRINOLOGUE	125 761	0,66%	90 510	0,48%	-28,03%	99 839	0,55%	10,31%
NEURO-PSYCHIATRE	5 038	0,03%	17 536	0,09%	248,07%	11 071	0,06%	-36,87%
GASTRO-ENTERO	6 385	0,03%	4 255	0,02%	-33,35%	7 062	0,04%	65,96%
GYNECOLOGUE	15 280	0,08%	6 167	0,03%	-59,64%	5 177	0,03%	-16,06%
ANGIO-PHLEBO	13 093	0,07%	8 188	0,04%	-37,46%	4 026	0,02%	-50,83%
PNEUMOLOGUE	---	---	1 605	0,01%	---	2 544	0,01%	58,54%
RHUMATOLOGUE	1 277	0,01%	1 670	0,01%	30,80%	1 751	0,01%	4,82%
DERMATOLOGUE	4 524	0,02%	---	---	---	1 096	0,01%	---
O.R.L.	858	0,00%	---	---	---	923	0,01%	---

	Prescription 2006	% prescription 2006	Prescription 2007	% prescription 2007	Evolution à N-1	Prescription 2008	% prescription 2008	Evolution à N-1
C10A1 STATINES INH.HMG-COA RED	18 933 159	100,00%	18 962 401	100,00%	0,15%	18 034 564	100,00%	-4,89%
GENERALISTE	17 754 623	93,78%	17 580 338	92,71%	-0,98%	16 779 120	93,04%	-4,56%
Atorvastatine	5 480 335	30,87%	5 203 849	29,60%	-5,05%	5 313 985	31,67%	2,12%
Rosuvastatine	1 924 414	10,84%	3 097 832	17,62%	60,98%	3 428 667	20,43%	10,68%
Simvastatine Gé	1 503 435	8,47%	2 072 589	11,79%	37,86%	2 026 654	12,08%	-2,22%
Pravastatine Gé	441 667	2,49%	1 656 654	9,42%	275,09%	2 009 953	11,98%	21,33%
Pravastatine	4 709 997	26,53%	2 708 339	15,41%	-42,50%	1 850 559	11,03%	-31,67%
Fluvastatine	1 533 574	8,64%	1 386 604	7,89%	-9,58%	1 134 593	6,76%	-18,17%
Simvastatine	2 161 201	12,17%	1 454 470	8,27%	-32,70%	1 014 709	6,05%	-30,24%
CARDIOLOGUE	1 006 321	5,32%	1 252 131	6,60%	24,43%	1 121 955	6,22%	-10,40%
Atorvastatine	334 366	33,23%	397 983	31,78%	19,03%	384 082	34,23%	-3,49%
Rosuvastatine	140 656	13,98%	278 063	22,21%	97,69%	273 415	24,37%	-1,67%
Simvastatine Gé	44 041	4,38%	103 664	8,28%	135,38%	129 857	11,57%	25,27%
Pravastatine	248 024	24,65%	178 141	14,23%	-28,18%	102 680	9,15%	-42,36%
Simvastatine	155 316	15,43%	156 235	12,48%	0,59%	99 435	8,86%	-36,36%
Pravastatine Gé	12 958	1,29%	56 208	4,49%	333,76%	87 752	7,82%	56,12%
Fluvastatine	70 960	7,05%	81 838	6,54%	15,33%	44 734	3,99%	-45,34%
ENDOCRINOLOGUE	125 761	0,66%	90 510	0,48%	-28,03%	99 839	0,55%	10,31%
Atorvastatine	63 104	50,18%	60 736	67,10%	-3,75%	51 260	51,34%	-15,60%
Rosuvastatine	15 998	12,72%	15 307	16,91%	-4,32%	22 388	22,42%	46,26%
Pravastatine	22 988	18,28%	4 460	4,93%	-80,60%	13 752	13,77%	208,33%
Simvastatine	11 330	9,01%	7 592	8,39%	-32,99%	6 622	6,63%	-12,78%
Simvastatine Gé	6 522	5,19%	2 416	2,67%	-62,96%	4 705	4,71%	94,74%
Fluvastatine	5 820	4,63%	---	---	---	1 113	1,11%	---

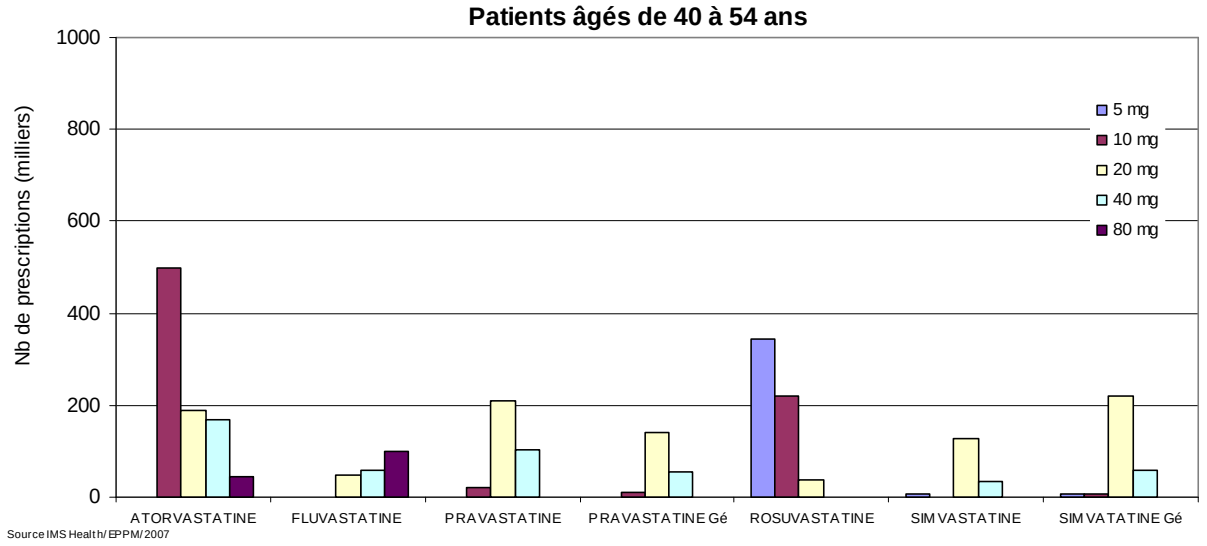
	Prescription annuelle en 2006	% prescription annuelle en 2006	Prescription annuelle en 2007	% prescription annuelle en 2007	Evolution des prescriptions à N-1	Prescription annuelle en 2008	% prescription annuelle en 2008	Evolution des prescriptions à N-1
C10A1 STATINES INH.HMG-COA RED	18 933 159	100,00%	18 962 401	100,00%	0,15%	18 034 564	100,00%	-4,89%
9 A 29 MOIS	10 435	0,06%	1 656	0,01%	-84,13%	2 848	0,02%	72,01%
2,5 A 7 ANS	16 964	0,09%	27 995	0,15%	65,03%	21 147	0,12%	-24,46%
8 A 14 ANS	6 883	0,04%	18 064	0,10%	162,46%	4 020	0,02%	-77,74%
15 A 19 ANS	15 550	0,08%	5 266	0,03%	-66,14%	5 730	0,03%	8,83%
20 A 39 ANS	268 107	1,42%	303 012	1,60%	13,02%	286 636	1,59%	-5,40%
40 A 54 ANS	2 795 980	14,77%	2 701 538	14,25%	-3,38%	2 492 604	13,82%	-7,73%
55 A 64 ANS	5 021 219	26,52%	5 070 346	26,74%	0,98%	4 722 778	26,19%	-6,85%
65 A 74 ANS	5 571 357	29,43%	5 503 344	29,02%	-1,22%	5 344 568	29,64%	-2,89%
75 ANS ET +	4 872 250	25,73%	4 962 974	26,17%	1,86%	5 005 521	27,76%	0,86%
NON REP. AGE	354 415	1,87%	368 205	1,94%	3,89%	148 713	0,82%	-59,61%

Figure 8 : Molécules prescrites chez les patients âgés de 20 à 39 ans[67]



Chez les patients âgés de 20 à 39 ans, les deux statines les plus prescrites étaient l'atorvastatine 10mg et la rosuvastatine à 5 et 10 mg.

Figure 9. Molécules prescrites chez les patients âgés de 40 à 54 ans



Chez les patients âgés de 40 à 54 ans, l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 et 10 mg étaient les plus prescrites.

[67] En raison du faible nombre de prescriptions chez ces patients et pour des raisons de lecture, l'échelle des ordonnées est à 1/10 éme par rapport aux autres figures

Figure 10 : Molécules prescrites chez les patients âgés de 55 à 64 ans

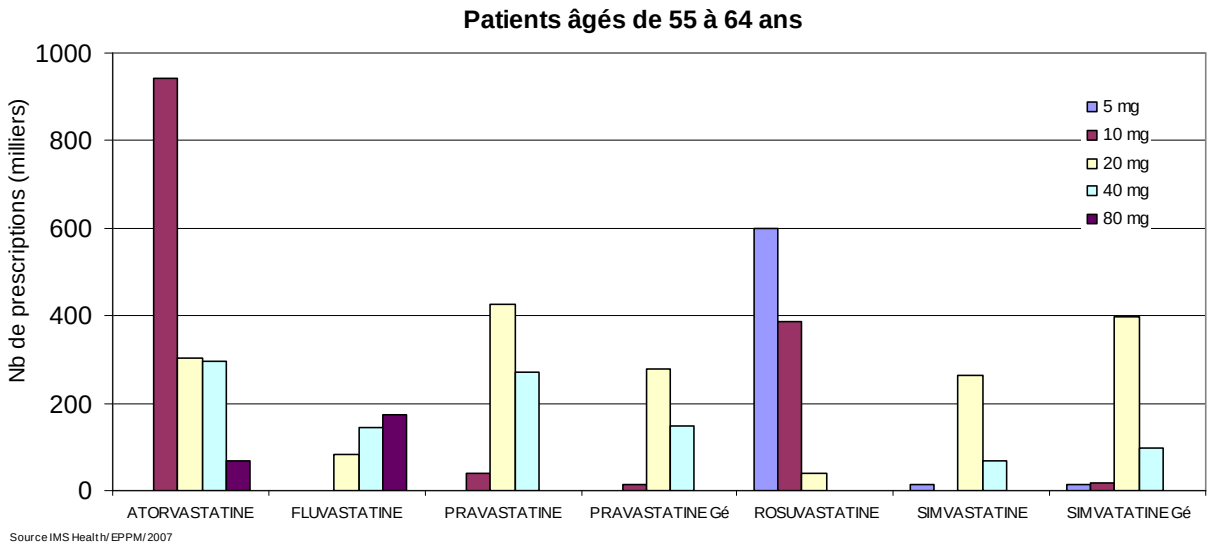
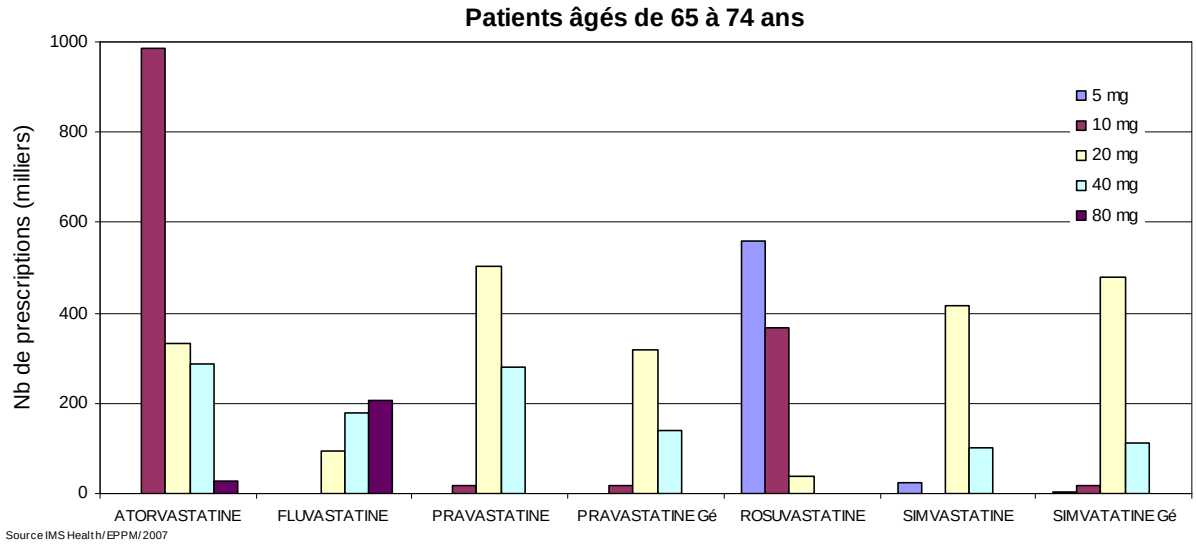
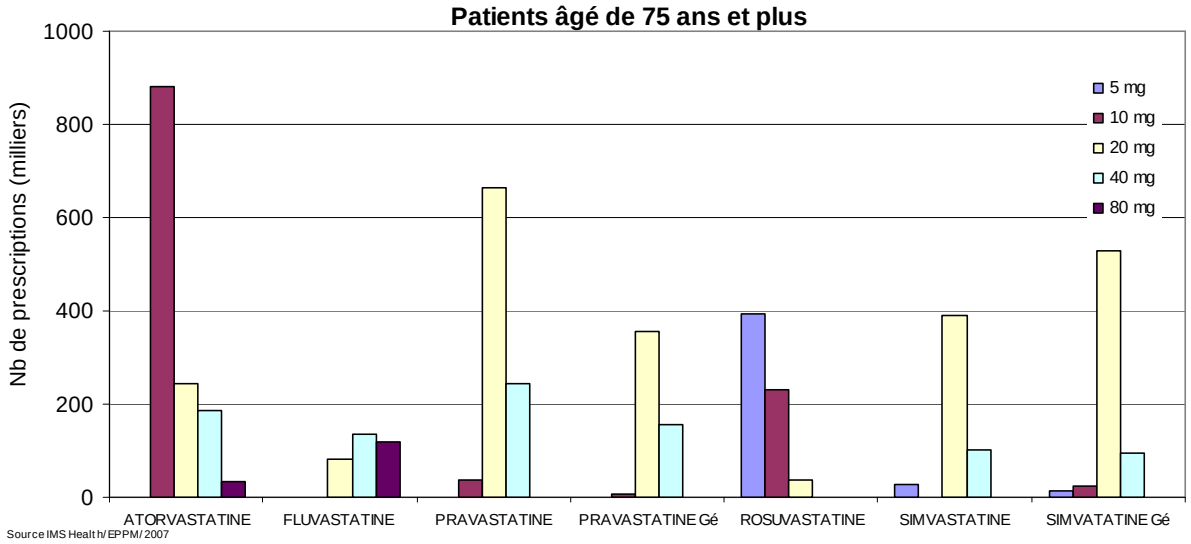


Figure 11. Molécules prescrites chez les patients âgés de 65 à 74 ans



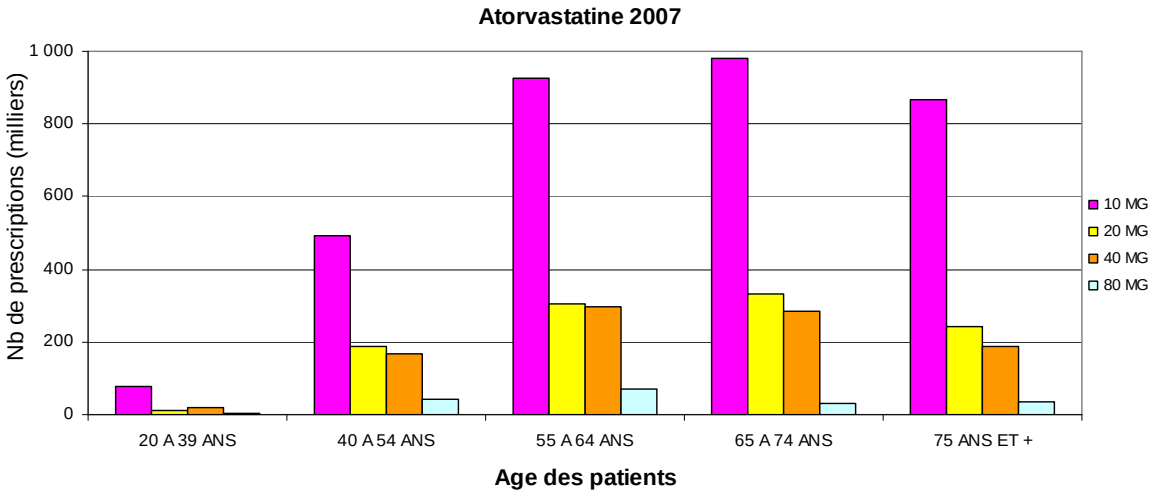
Chez les patients âgés de 55 à 74 ans, les deux molécules les plus prescrites étaient l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg, suivies des prescriptions de la pravastatine et la simvastatine Gé 20 mg.

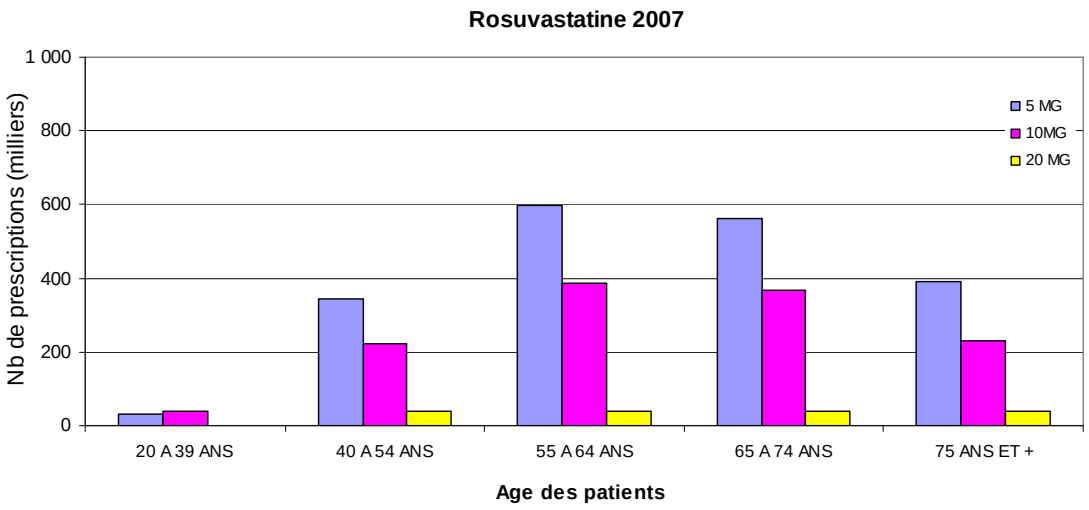
Figure 12. Molécules prescrites chez les patients âgés 75 ans et plus

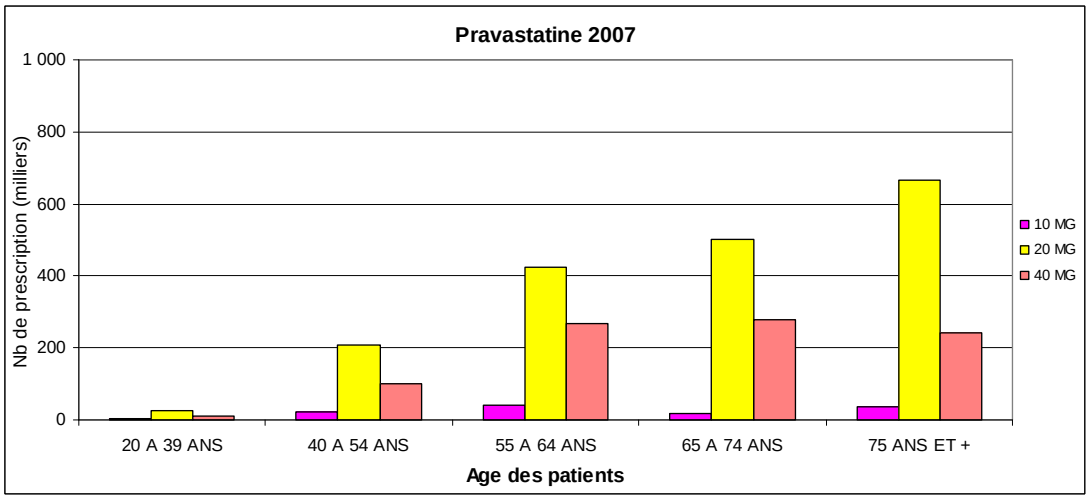


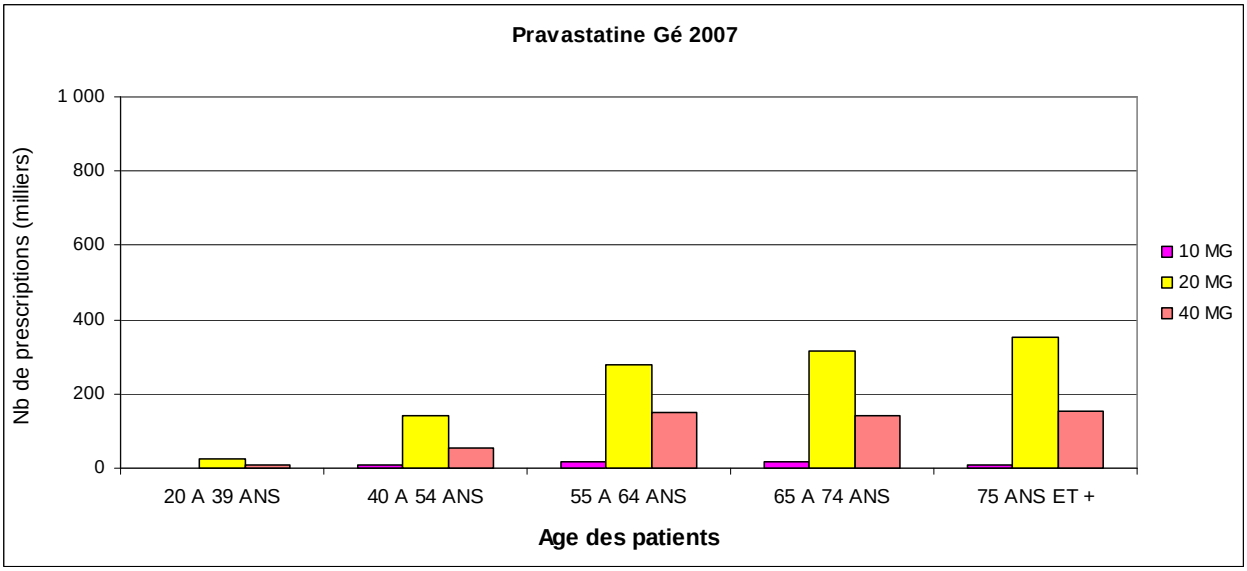
- Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'atorvastatine 10 mg restait la statine la plus prescrite, suivie de la pravastatine et simvastatine Gé 20mg. La rosuvastatine 5 mg et la simvastatine 20 mg étaient prescrites de façon équivalente.
- Quel que soit l'âge du patient, l'atorvastatine 10 mg était la statine la plus prescrite.
- Avec l'augmentation de l'âge, les prescriptions de princeps et de génériques de la simvastatine et de la pravastatine augmentaient.
- La part des prescriptions de rosuvastatine restait inférieure aux plus anciennes statines chez le sujet âgé de plus de 75 ans.

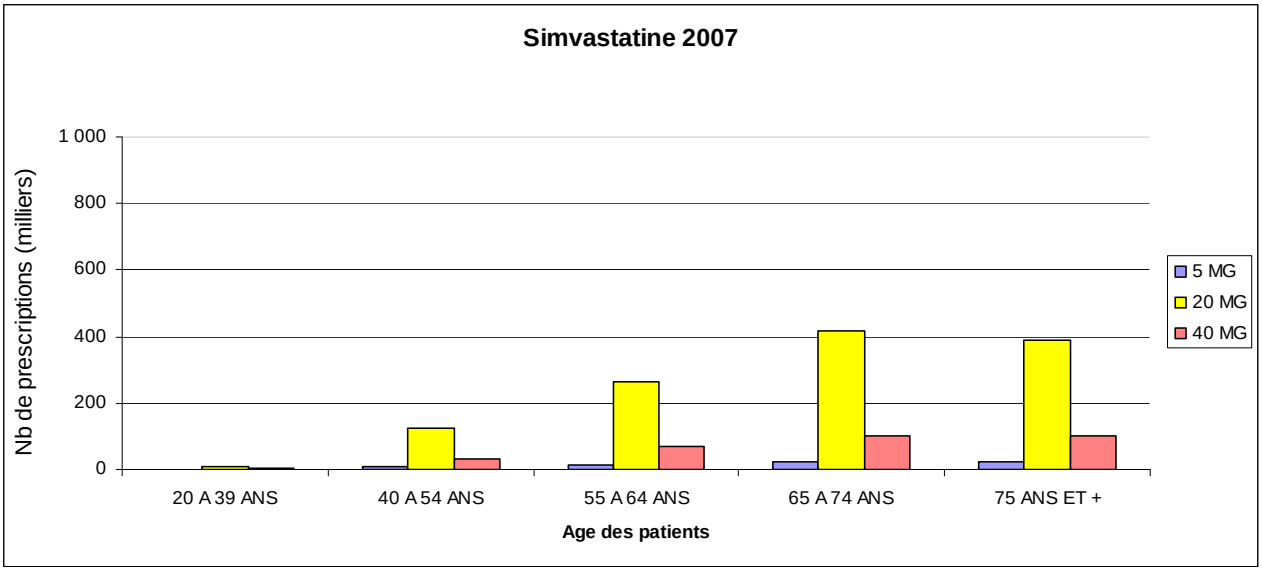
Figure 13. Prescription des statines par molécules, classe d'âges et dosages en 2007

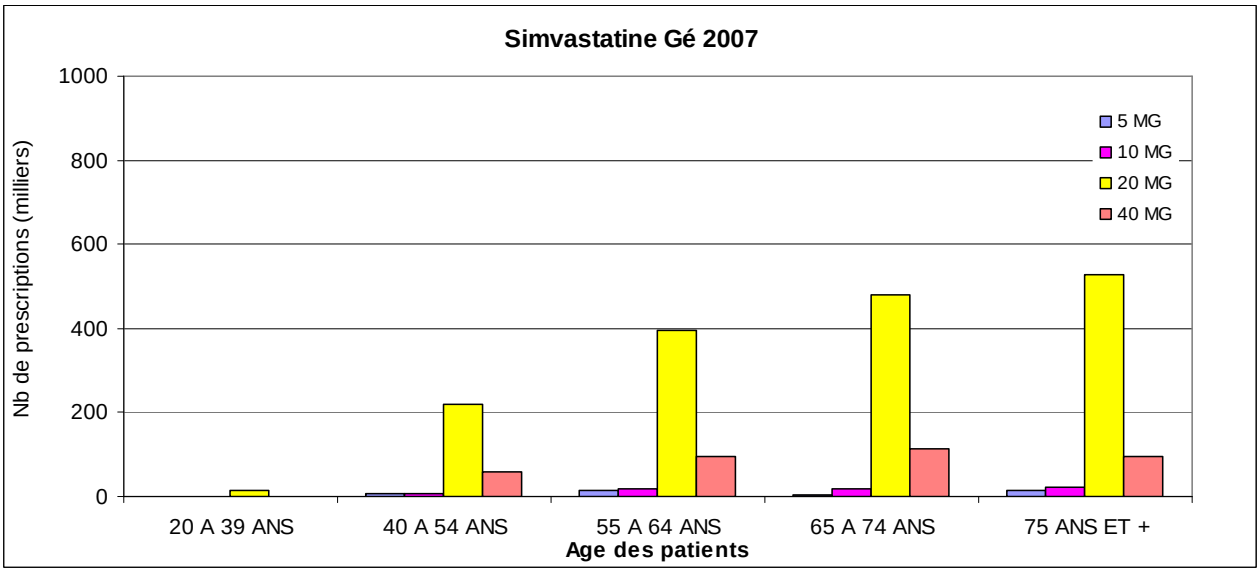


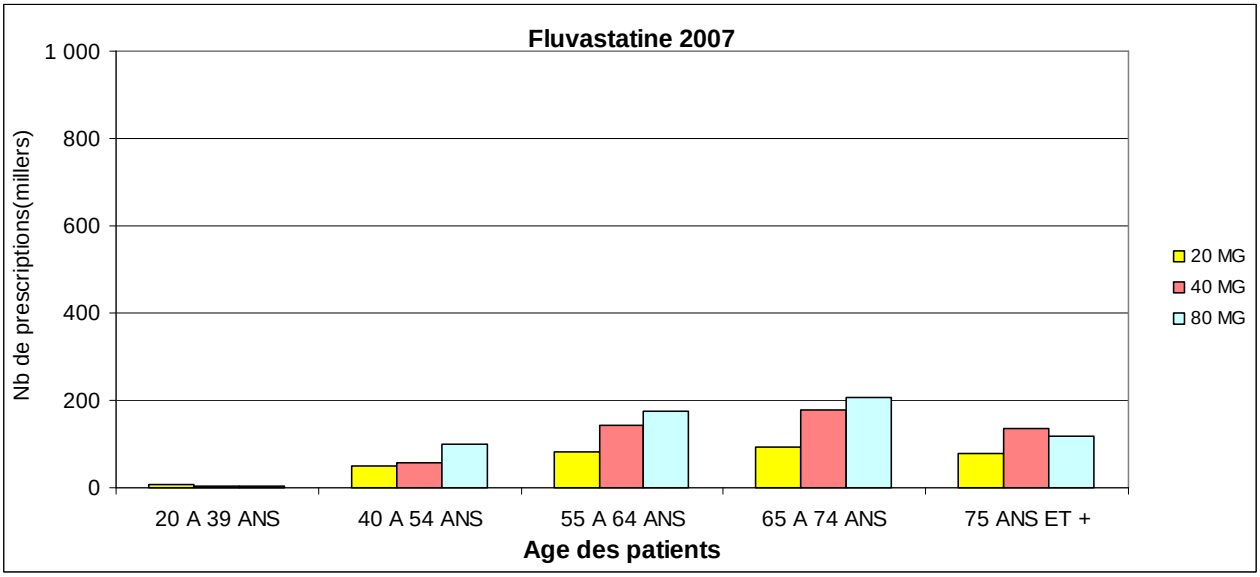

Rosuvastatine 2007
Nb de prescriptions (milliers)
1 000
800
600
400
200
0
5 MG
10MG
20 MG
20 A 39 ANS
40 A 54 ANS
55 A 64 ANS
65 A 74 ANS
75 ANS ET +
Age des patients


Pravastatine 2007
Nb de prescription (milliers)
1 000
800
600
400
200
0
10 MG
20 MG
40 MG
20 A 39 ANS
40 A 54 ANS
55 A 64 ANS
65 A 74 ANS
75 ANS ET +
Age des patients


Pravastatine Gé 2007
Nb de prescriptions (milliers)
1 000
800
600
400
200
0
10 MG
20 MG
40 MG
20 A 39 ANS
40 A 54 ANS
55 A 64 ANS
65 A 74 ANS
75 ANS ET +
Age des patients


Simvastatine 2007
Nb de prescriptions (milliers)
1 000
800
600
400
200
0
20 A 39 ANS
40 A 54 ANS
55 A 64 ANS
65 A 74 ANS
75 ANS ET +
Age des patients
5 MG
20 MG
40 MG


Simvastatine Gé 2007
Nb de prescriptions (milliers)
1000
800
600
400
200
0
20 A 39 ANS
40 A 54 ANS
55 A 64 ANS
65 A 74 ANS
75 ANS ET +
Age des patients
5 MG
10 MG
20 MG
40 MG


Fluvastatine 2007
Nb de prescriptions(millers)
1 000
800
600
400
200
0
20 A 39 ANS
40 A 54 ANS
55 A 64 ANS
65 A 74 ANS
75 ANS ET +
Age des patients
20 MG
40 MG
80 MG

Annexe 10. Descriptif des données Thalès

1 Cas des patients en prévention primaire : absence de FDR CV et de maladie d'origine athéromateuse (Population T1)

En 2007, la population concernée représentait 7 723 patients chez les cardiologues libéraux et 225 138 patients chez les médecins généralistes.

1.1 Profil pathologique des patients

Parmi ces patients sans FDR cardiovasculaire (T1) suivis par les cardiologues libéraux, 13,4% avaient des pathologies cardiaques (sans lien direct avec des maladies d'origine athéromateuses) sous jacentes telles qu'une IC, un trouble du rythme ou une valvulopathie.
Pour le même type de population traitée par les médecins généralistes, seulement 2% avaient des pathologies cardiaques et 3,5% une IRC.

1.1.1 Les diagnostics (diagnostic associé à la prescription de statines sur la dernière ordonnance)

Lors de la dernière visite chez les cardiologues libéraux, tous les patients ont été diagnostiqués avec une dyslipidémie. On note que 29% de ces patients ont eu une prescription d'examen biologique cholestérol et/ou triglycérides au cours de l'année 2007. Chez les patients nouvellement traités, la prescription d'un bilan lipidique (cholestérol ou triglycérides) dans les 3 mois précédant l'initiation de traitement concernait 17,7% des patients.
Chez les médecins généralistes, tous les patients ont eu un antécédent de diagnostic de dyslipidémie, dont 85,9 % correspondaient au diagnostic de la dernière ordonnance.
Au cours de l'année 2007, entre 32 % de ces patients ont eu une prescription d'un bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides). Chez les médecins généralistes, 30% des patients nouvellement traités avaient eu une prescritpion d'examens biologiques dans les trois mois précédant l'initiation du traitment.

1.1.2 Les traitements

Quel que soit le médecin, l'atorvastatine était la statine la plus prescrite (36,9 % des patients chez les cardiologues libéraux, 33,7 % chez les médecins généralistes).
Chez les cardiologues libéraux, les traitements les plus fréquemment prescrits, après l'atorvastatine, étaient la rosuvastatine (27,3% des patients), suivie de la pravastatine (15,5%), la simvastatine (11,2 %) et la fluvastatine (3,2%). Chez les médecins généralistes, une répartition identique a été observée mais de façon plus homogène avec environ 20 % des patients traités par la rosuvastatine (22%), la pravastatine ou la simvastatine (environ 17%) et 7% par la fluvastatine.

Les statines en association à doses fixes (atorvastatine+amlodipine, pravastatine+aspirine, simvastatine+ézétimibe) étaient faiblement prescrites dans cette population, elles représentaient 6,4% des prescriptions des cardiologues libéraux et 3,2 % des médecins généralistes.

- **Patients traités par atorvastatine**

Chez les cardiologues libéraux, ils représentaient 36,9% des patients. Le dosage d'atorvastatine majoritairement prescrit était le 10 mg (65 % des prescriptions), suivi du 20 mg (19%) et du 40 mg (8,5%). Quant aux prescriptions d'atorvastatine 80 mg, elles ne représentaient que 1,1%. Plus de la moitié des prescriptions avait une durée inférieure à trois mois (61,7%).
Il est à noter que 4,3% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrate d'une durée moyenne de 3 mois (91 jours), ézétimibe d'une durée moyenne de deux mois (60 jours))

Sur les patients traités par atorvastatine en 2007, 95,8% n'ont eu aucun changement thérapeutique (ni de posologie, ni ajout d'un autre hypolipémiant), et seulement 4,2% ont eu un changement de staitne au cours de l'année.

Chez les médecins généralistes, les prescriptions d'atorvastatine concernaient 33,7% des patients. De même que chez les cardiologues libéraux, les trois dosages les plus prescrits étaient le 10 mg (65,6% des prescriptions), le 20 mg (22%) et le 40 mg (10%). La prescription d'atorvastatine 80 mg représentait moins de 1 % des prescriptions. La majorité des prescriptions était d'une durée de moins de trois mois (65,8%).
Il est à noter que 2,2% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrate d'une durée moyenne de plus d'un mois (45 jours) ou ézétimibe d'une durée moyenne de plus de six mois (195 jours) .
Au cours de l'année 2007, 87% des patients traités par l'atorvastatine seule n'ont eu aucun changement thérapeutique, 3,7% ont changé de posologie et 10,4 % ont changé soit de statine soit de classe d'hypolipémiant.

- **Patients traités par rosuvastatine**

Chez les cardiologues libéraux, le traitement par rosuvastatine concernait 27,3 % des patients. La majorité des prescriptions était à 5 mg (74,6%) et pour 20,3% des prescriptions à 10 mg. Ces ordonnances étaient principalement délivrées pour une durée supérieure à 3 mois (68%).
Il est à noter que 5,9 % de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrate d'une durée moyenne d'environ 1 mois (27 jours) ou ézétimibe d'une durée moyenne de deux mois (60 jours))
Au cours de l'année 2007, 92,3% des patients traités par la rosuvastatine n'ont eu aucun changement thérapeutique, 7,7% ont changé soit de statine soit de classe d'hypolipémiants.

Chez les médecins généralistes, la rosuvastatine représentait 22,6% des patients traités. La majorité des prescriptions était à 5 mg (69,8%) et 10 mg (24,2% des prescriptions). La durée de la prescription était de moins de trois mois pour 69,3 % des prescriptions.
Il est à noter que 4,9% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrate d'une durée d'environ 2 mois (66 jours) ou ézétimibe d'une durée moyenne de six mois (176 jours)).
Au cours de l'année 2007, 75% des patients traités par rosuvastatine n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 5,6% avaient eu changement de posologie et 21% un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

- **Patients traités par pravastatine**

La part des patients traités par la pravastatine était similaire chez les cardiologues libéraux et les médecins généralistes (17,% des patients pour les médecins généralistes et 15,5% pour les cardiologues libéraux).
Dans cette population traitée par la pravastatine, il est possible de prescrire un générique. Les prescriptions de génériques étaient légèrement supérieures chez les patients suivis par les médecins généralistes (31% des patients *vs* 27,5% chez les cardiologues libéraux).

Chez les cardiologues libéraux, la majorité des prescriptions (62,2%) était à 20 mg, suivi du dosage à 40 mg pour 20% des prescriptions et 15,6% à 10. La durée moyenne de prescription était supérieure à 3 mois (69%). Cette répartition était plus homogène pour la prescription des génériques (posologie et durée de prescription).
Il est à noter que seulement 3,4% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrate d'une durée moyenne de plus 2 mois (80 jours))
Au cours de l'année 2007, 90,3% de ces patients n'ont eu aucun changement de thérapeutique,et 9,7% ont eu changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, la majorité des prescriptions avait une posologie de 20 mg (64,3%), et entre 15 et 18 % avaient une posologie de 10 ou 40 mg. La majorité (64,4%) de ces prescriptions avait une durée moyenne inférieure à trois mois. Les prescriptions des génériques

étaient sensiblement identiques, la différence résidant principalement dans les dosages (60,6% des prescriptions dosées à 20 mg, 23,4% à 10 mg et 14,4%à 40 mg).
Il est à noter que moins de 3,9% des patients avaient en traitement concomitant un autre hypolipémiant (ezetimibe d'une durée moyenne d'environ 5 mois (149 jours) ou un fibrate d'une durée moyenne d'environ 1 mois (35 jours)).
Au cours de l'année 2007, 80,5% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 6,3% avaient changé de posologies et 13,6% de statines ou de classe d'hypolipémiant.

► **Patients traités par la simvastatine**

La part des patients traités par la simvastatine était plus importante chez les médecins généralistes (16,4 % des patients *vs* 11,2 % chez les cardiologues libéraux).
Dans cette population, il est possible de prescrire un générique : cela concernait 48% des patients traités chez les cardiologues libéraux et 69 % chez les médecins généralistes.

Chez les patients suivis par les cardiologues libéraux, la moitié des prescriptions de simvastatine était dosée à 20 mg (50%), suivi du 10 mg (34,4%) et du 40 mg (15,6%). Les durées de prescriptions étaient supérieures à 3 mois pour plus de 84,4% des ordonnances. La répartition était sensiblement identique pour les génériques (dosages et durée de prescription). La différence résidait dans la répartition des dosages de 10 et 20 mg qui était identique avec 42,1% des prescriptions).
Aucun autre hypolipémiant n'était prescrit en traitement concomitant.
Au cours de l'année 2007, plus de 95,3% de ces patients n'avaient pas eu de changement thérapeutique, et 4,7% avaient eu une autre statine ajoutée.

Chez les médecins généralistes, la majorité des prescriptions était dosée à 20 mg (60%), 32% avait des prescriptions dosées à 10 mg et dans 6,2% à 40 mg. Plus de 63 % des prescriptions avaient une durée inférieure à 3 mois. La répartition était identique pour les génériques.
Chez 2,2% des patients, le traitement concomitant était un autre hypolipémiant (ezetimibe d'une durée moyenne supérieure à 5 mois (164 jours) ou d'un fibrate du durée de moins de 2 mois (49 jours)).
Au cours de l'année 2007, la majorité des patients (81%) n'ont pas eu de changement thérapeutique, 8,7% un changement de posologie et 11% avaient eu un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

► **Patients traités par la fluvastatine :**

De même que pour la simvastatine, la part des patients traités par la fluvastatine était plus importante chez les médecins généralistes (7,%) que chez les cardiologues libéraux (3,2 %).

Chez les cardiologues libéraux, la majorité des prescriptions de fluvastatine était dosée à 80 mg (62,5%), avec 25 % à 20 et seulement 12,5% à 40 mg. Dans 75% des prescriptions, la durée de prescription était supérieure à trois mois.
Aucun autre hypolipémiant n'était prescrit en traitement concomitant.
Au cours de l'année 2007, 85,9% des patients n'avaient pas eu de changement thérapeutique, 14,1% avaient eu une autre statine ajoutée.

Chez les médecins généralistes, les trois dosages étaient prescrits de façon équivalente (39,2% à 40 mg, 33,4 % à 80 mg, et 27,4% à 20 mg). La durée de prescription était de moins de trois mois (67,5%).
Il est à noter que 3,6% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitment concomitant (fibrates d'une durée de plus de 1 mois (38 jours) ; ezetimibe d'une durée de plus de 5 mois (170 jours).
Au cours de l'année 2007, 80% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 5,3% avaient eu un changement de posologie et 15,6% un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

2 Cas des patients en prévention primaire : associant des FDR CV sans maladie d'origine athéromateuse (Population T2)

En 2007, la population concernée représentait 191 797 patients suivis chez les cardiologues libéraux et 3 167 522 patients suivis chez les médecins généralistes.

2.1 Profil pathologique des patients

Chez les cardiologues libéraux, 68,6% des patients de la population T2 combinaient un ou deux facteurs risques CV selon la répartition suivante :

Tableau 22. FDR CV associés chez les patients suivis par les cardiologues

	Tabac	HTA	Diabète	Age	Obesité	Surpoids
1 FDR (24,2%)	1,3%	17,2%	0,8%	76,7%	1,2%	2,8%
2 FDR (44,4%)	2,6%	83,7%	6,2%	92,3%	4,4%	9,9%
3 FDR (24,1%)	10%	95%	32%	97%	21%	44,9%
4 FDR (6,4%)	16,4%	100%	68%	100%	30,8%	53,5%
5 FDR (0,8%)	100%	100%	100%	100%	71%	29%

Les antécédents cardiaques concernaient 29% des patients (dont 27,4% présentaient une insuffisance cardiaque, 53,6% des troubles du rythme et 38,7%, une valvulopathie). Moins de 4% des patients avaient une insuffisance rénale.

Pour le même profil de patients suivis par les médecins généralistes, 23,2 % n'avaient qu'un seul FDR et 35,2% associaient deux FDR CV selon la répartition suivante :

Tableau 23. FDR CV associés chez les patients suivis par les médecins généralistes

	Tabac	HTA	Diabète	Age	Obesité	Surpoids
1 FDR (23,2%)	4%	11,3%	2,5%	65,9%	4,4%	11,9%
2 FDR (35,2%)	5,9%	58,7%	10,3%	82,5%	12,4%	28,1%
3 FDR (29,8%)	8,9%	87,8%	28,2%	92,4%	30,6%	52%
4 FDR (11%)	1,5%	80,4%	100%	100%	42,5%	39.4%
5 FDR (0,8%)	100%	100%	100%	100%	50,5%	49,5%

Seulement 8,2% ont eu des antécédents d'évènements cardiaques et 12,4% une IRC.
La répartition homme-femme, et par classes d'âge, étaient identiques entre les cardiologues libéraux et les médecins généralistes.
Quel que soit le prescripteur, plus de 30 % des patients étaient âgés de 60 à 69 ans. Chez les cardiologues libéraux et les médecins généralistes, respectivement 30,7 % et 25,7% des patients avaient plus 70 ans.
Chez les médecins généralistes, un quart des patients étaient âgés de 50 à 59 contrairement chez les cardiologues libéraux ou ils représentaient 17,8%. Les patients de plus de 80 ans représentaient 15 % des patients suivis chez les cardiologues libéraux (vs 8,1% chez les médecins généralistes).

2.1.1 Diagnostics (diagnostic associé à la prescription de statines sur la dernière ordonnance)

Les patients suivis par les cardiologues libéraux ont été diagnostiqués avec une dyslipidémie dans 75,6% des cas et 19,6% des patients avaient eu un diagnostic CV. La recherche d'antécédent diagnostique a confirmé ce résultat. Chez les patients sans diagnostic de dyslipidémie (24,3% de la population T2), 66,7% associaient 1 ou 2 FDR.

Au cours de l'année 2007, un quart des patients suivis par les cardiologues libéraux ont une prescription d'un bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides). Pour les patients nouvellement diagnostiqués, 14% avaient eu une prescription d'examens biologiques (cholestérol total ou triglycérides) trois mois avant l'initiation du traitement.

Chez les médecins généralistes, 85,8 % des patients ont eu un diagnostic d'anomalie lipidique, 5,5% un diagnostic CV et 3,7% un diagnostic de diabète.
Parmi les patients sans diagnostic de dyslipidemie (14% de la population T2), 48,2% ne présentaient qu' 1 ou 2 FDR.
Au cours de l'année 2007, 34% avaient eu une prescription de bilan lipidique (cholestérol total / triglycérides). Chez les patients nouvellement diagnostiqués, 27% avaient eu une telle prescription dans les trois mois précédant l'instauration du traitement.

2.1.2 Les traitements

Quel que soit le prescripteur, l'atorvastatine était la statine la plus prescrite (33,9% des patients chez les cardiologues libéraux, 30,5% chez les médecins généralistes).
Chez les cardiologues libéraux, la pravastatine était la deuxième statine la plus prescrite (22%) suivie de façon équivalente par la rosuvastatine et la simvastatine (15%). La fluvastatine était prescrite pour 5,8% des patients.
Chez les médecins généralistes, la simvastatine et la pravastatine étaient prescrites de façon équivalente (21% des patients traités) suivies par la rosuvastatine (16,6%) et de la fluvastatine (7%).
Quant aux statines en association à doses fixes, elles ne représentaient que 7,3% des prescriptions des cardiologues libéraux et 4,3% de celles des médecins généralistes.

► Patients traités par atorvastatine

Chez les cardiologues libéraux, ils représentaient 33,9% des patients. Le dosage 10 mg était le plus prescrit (65%). Les dosages 20 mg et 40 mg étaient respectivement prescrits dans 20% et 11% des cas. Quand à la prescription d'atorvastatine 80 mg, elle était mineure (0,8%).
La proportion des durées de prescriptions de plus 3 mois ou moins de trois mois était équivalente.
Il est à noter que la prescription d'autres hypolipémiants ne représentait que 3% des traitements concomitants (ézétimibe d'une durée moyenne de plus de 5 mois (152 jours) ; fibrate d'une durée moyenne de plus d'1 mois (44 jours) ; un autre hypolipémiant d'une durée moyenne de plus de six mois (198 jours)).
Sur les patients traités par atorvastatine en 2007, 92% n'ont eu aucun changement thérapeutique, 1,8% ont eu un changement de posologie et seulement 5,5% ont eu un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, les prescriptions d'atorvastatine concernaient 30,5% des patients. La répartition des trois dosages d'atorvastatine les plus prescrits (10, 20 et 40 mg) étaient identique à celle des cardiologues libéraux. Quant à l'atorvastatine 80 mg, elle était prescrite pour 1,1% des patients. Contrairement aux cardiologues libéraux, 80,3% des prescriptions étaient de moins de trois mois.
Les autres hypolipémiants représentaient 2,3% des traitements concomitants (ezétimibe d'une durée moyenne de plus de 5 mois (174jours) ; fibrates d'une durée de 2 mois (62 jours)).
Au cours de l'année 2007, 86% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 4,1% ont eu un changement de posologie et 10,2% ont soit changé de statine soit de classe d'hypolipémiant.

► Patients traités par rosuvastatine

Chez les cardiologues libéraux, le traitement par rosuvastatine concernait 16,8% des patients. Les dosages les plus prescrits étaient 5 mg (64,4%) et 10 mg (30,6%). Ces ordonnances étaient majoritairement délivrées pour une durée supérieure à 3 mois (61,7%).
Seulement, 5,4% des patients avaient un autre traitement hypolipémiant comme traitement concomitant (ézétimibe d'une durée de prescription de plus de 4 mois (145 jours) ; fibrate d'une durée de prescription de 4 mois (118 jours) ou un autre hypolipémiant d'une durée de prescription de plus de 4 mois (140 jours)).

Dans cette population au cours de l'année 2007, 82,4% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 2,4% ont eu un changement de posologie et 14% ont changé de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, la rosuvastatine concernait 16,6% des patients. Les dosages les plus prescrits étaient 5mg (60%) et 10 mg (34,7%). Plus de 80% des prescriptions étaient d'une durée inférieure à 3 mois.
Il est à noter que 5,6% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (ézétimibe d'une durée moyenne de plus de 5 mois (169 jours) ; fibrate d'une durée moyenne de moins de 2 mois (51 jours)).
Au cours de l'année 2007, 71,4% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 6% ont eu un changement de posologie et 24,4% ont eu un changement soit de statine soit de classe d'hypolipémiant.

- **Patients traités par pravastatine**

La part des patients traités par la pravastatine était similaire chez les cardiologues libéraux et les médecins généralistes (environ 21%).
Dans cette population traitée, il est possible de prescrire un générique. La part des prescriptions de génériques était supérieure chez les patients suivis par les médecins généralistes (33,5% des patients *vs* 18% chez les cardiologues libéraux).

Chez les cardiologues libéraux, les dosages le plus prescrits étaient 20mg (56,9%) , 40mg (20,7%) et 10 mg (17,3%). Cette répartition était identique pour les génériques. En ce qui concerne les durées de prescriptions, celles-ci étaient supérieures à 3 mois dans 63,7% des prescriptions
Il est à noter que 2,4% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (ézétimibe d'une durée de 5 mois (150 jours), fibrate d'une durée de 4mois (120 jours)).
Sur les patients traités par pravastatine au cours de l'année 2007, 91% n'ont eu aucun changement thérapeutique, 2,4% ont changé de posologie et 6,5% ont changé de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, le dosage le plus fréquemment prescrit était 20 mg (63,3%). Le dosage à 40 mg concernait 21,8% des prescriptions et celui à 10 mg 13,4%. Les ordonnances étaient délivrées pour moins de trois mois dans 78,4% des prescriptions (génériques ou non). La répartition des posologies et des durées de prescriptions était identique pour les génériques.
Les autres hypolipémiants étaient associés pour 2,3 % des patients (ézétimibe d'une durée d'environ 6 mois (178 jours) ; fibrates d'une durée de plus de 2 mois (69 jours)).
Au cours de l'année 2007, 80,8% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique (ni posologie, ni ajout d'un autre hypolipémiant), 7,7% ont eu changement de posologie et 11,6% ont changé soit de statine, soit de classe d'hypolipémiant.

- **Patients traités par la simvastatine**

Comme pour la population T1, la part des patients traités par simvastatine était plus importante chez les médecins généralistes (20,8% *vs* 14,7% chez les cardiologues libéraux) tout comme les prescriptions de génériques (61,5% chez les médecins généralistes *vs* 38,8% chez les cardiologues libéraux)

Chez les patients suivis par les cardiologues libéraux, les posologies (princeps et génériques) les plus prescrites étaient 20 mg (58,4%), 10 mg (27,1%) et 40 mg (13,3%). Plus de 66,6% des ordonnances étaient delivrées pour une durée supérieure à 3 mois.
Les autres hypolipémiants étaient en traitement concomitant pour 1,4% des patients (fibrates et autres hypolipémiants d'une durée d'environ 1 mois, ézétimibe d'un durée de plus de 7 mois (222 jours)).
Au cours de l'année 2007, 90,5% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 2,8% avaient eu un changement de posologie et seulement 6,6% avaient eu un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, les prescriptions (princeps et génériques) étaient à une posologie de 20 mg (60,7%), de 10 mg (26,4%) ou de 40 mg (11,7%) et la durée de prescription était de moins de trois mois pour 77,2% des prescriptions. Les autres hypolipémiants représentaient 2,1% des traitements concomitants (fibrates d'une durée moyenne de moins de 2 mois (50 jours) ; ézétimibe d'une durée moyenne de plus de 4 mois (144 jours)).
Dans cette population, 81% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 8,8% avaient eu un changement de posologie et 10,4% avaient changé soit de statine soit de classe d'hypolipémiant.

► **Patients traités par la fluvastatine :**

La part des patients traités par fluvastatine était plus faible chez les cardiologues libéraux que chez les médecins généralistes (5,8% chez les cardiologues libéraux *vs* 7% chez les médecins généralistes)

Chez les cardiologues libéraux, 41,8% des prescriptions étaient à 80 mg, 30,9% à 40 mg et 27,3% à 20 mg et la durée était de plus de 3 mois dans 65,6% des cas.
Les autres hypolipémiants représentaient 2,3% des traitements concomitants (ézétimibe d'une durée moyenne de plus de 7 mois (235 jours) ; fibrates d'une durée moyenne de 2 mois (55 jours)).
Dans cette population, 85,4% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 3,9% ont eu un changement de posologie et 11,4% ont eu soit un changement de statine soit un changement de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, comme chez les cardiologues libéraux, les posologies 80 et 40 mg étaient prescrites de façon équivalente,(36,8% et 36,3% des cas) et le 20 mg dans 26,7%. Ces ordonnances étaient délivrées majoritairement pour une durée supérieure à 3 mois (79,9%).
Le traitement concomitant était un autre hypolipémiant pour 4 % des patients : fibrates d'une durée de moins de 2 mois (53 jours) ; ézétimibe d'une durée de plus de 6 mois (206 jours)).
Au cours de l'année 2007, 80% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 5,1% ont eu un changement de posologie et 16% ont eu soit un changement de posologie soit un changement de classe d'hypolipémiant.

3 Cas des patients en prévention secondaire

En 2007, la population concernée représentait 353 487 patients suivis par les cardiologues libéraux et 1 411 022 patients suivis par les médecins généralistes. Ces patients pouvaient être ou non dyslipidémiques.

3.1 Profil pathologique des patients

Chez les cardiologues libéraux, 71,3% des patients en prévention secondaire présentaient au moins un FDR associé, dont l'hypertension (71,2%), un surpoids (34,8%), du diabète (23,1%), et/ou un tabagisme (18,1%).
Les évènements cardiovasculaires d'origine athéromateuse étaient pour 91,9% des patients une maladie coronaire (infarctus ou angor), 11,7% une AOMI, 8,7% un AVC (transitoire ou constitué).
Parmi ces patients en prévention secondaire, 25% associaient des évènements cardiaques (sans lien direct avec les maladies d'origine athéromateuse) et 5,2% une IRC.
Le profil des patients était identique chez les médecins généralistes : 85,1% présentaient au moins un FDR dont l'hypertension (73,9%), un surpoids (43,6%), un diabète (30,4%), l'obésité (21,6%).
Les maladies cardiovasculaires d'origine athéromateuse étaient pour 73,6% des patients une maladie coronaire, 23,8% une AOMI et 17,7% un AVC (transitoire ou constitué). Seulement 16,7% avaient des antécédents cardiaques (sans lien avec les pathologies d'origine athéromateuse) et 19,6% une IRC.

L'association de FDR CV à des pathologies cardiaques est un critère de suivi du patient par le cardiologue libéral, en complément du médecin généraliste.

Néanmoins, la prévalence d'une IRC, d'un AVC, d'une artérite est plus importante chez les patients suivis par les médecins généralistes car ces pathologies sont prises en charge par d'autres spécialistes que les cardiologues libéraux.

3.1.1 Diagnostics (diagnostic associé à la prescription de statines sur la dernière ordonnance)

Lors de la dernière visite chez les cardiologues libéraux, 54,8% ont été diagnostiqués avec une dyslipidémie, 42,6% avec un diagnostic cardiovasculaire soit maladie coronaire (34,7%) ; soit une hypertension (4,1%), soit une artérite (1%).
On note que 22,7% des patients ont une prescription d'examen biologique cholestérol total ou triglycérides au cours de l'année 2007. Chez les nouveaux patients traités, la prescription d'un bilan lipidique dans les 3 mois précédant l'initiation de traitement concernait 9,8% des patients.

Chez les médecins généralistes, le diagnostic de dyslipidémie concernait 64,9% des patients, les maladies cardiovasculaires 27,6% selon la répartition suivante : maladie coronaire (18,5%), hypertension (3,1%) et artérite (2,3%).
Au cours de l'année 2007, 33,4% des patients avaient eu une prescription d'un bilan lipidique (cholestérol total et/ou triglycérides).
En ce qui concerne les patients nouvellement traités, la prescription du bilan lipidique dans les 3 mois précédant l'initiation de traitement concernait 20,8% des patients.

3.1.2 Les traitements

Quel que soit le prescripteur, l'atorvastatine était la statine la plus prescrite (32%) suivie de la pravastatine (20,2% chez les cardiologues libéraux *vs* 21,8% chez les médecins généralistes).
Chez les cardiologues libéraux, la troisième statine prescrite était la rosuvastatine (18,2%) suivie de la simvastatine (13,9%). Les statines associées (inegy®, pravadual®,…) représentaient 11,3% des patients et la fluvastatine seulement 4,9%.
Chez les médecins généralistes, la simvastatine était la troisième statine la plus prescrite (18,7%) suivie de la rosuvastatine (15,2%). Les statines associées représentaient 7,6% des patients alors que la fluvastatine n'était prescrite que pour 4,7% des patients.

L'ézétimibe représentait 4,1% des traitements concomitants chez les cardiologues libéraux, et 3,4% chez les médecins généralistes.

► Patients traités par atorvastatine

Chez les cardiologues libéraux, ils représentaient 32 % des patients. Chez ces patients, 52,1% avaient un diagnostic lipidique associée à la maladie athéromateuse.
Le dosage le plus prescrit était le 10 mg (41,4%) suivi du 40 mg (27,9%) et du 20 mg (22,6%). La prescription du dosage 80 mg restait faible (6,9%). Les prescriptions d'atorvastatine étaient inférieures à 3 mois dans 51,6% des ordonnances délivrées.
L'ézétimibe représentait 2,8% des traitements concomitants d'une durée moyenne de 6 mois.
Au cours de l'année 2007, 85,5% des patients traités par atorvastatine n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 5% avaient eu un changement de posologie et 9,4% avaient eu un changement de statines ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médécins généralistes, les patients traités par atorvastatine représentaient 31,9% dont 62,4% avaient un diagnostic lipidique. De même que chez les cardiologues libéraux, les trois dosages les plus prescrits étaient 10 mg (42,8%), 40 mg (26,6%) et 20 mg (22,4%). Plus de 88,2% des prescriptions d'atorvastatine avaient une durée inférieure à 3 mois .
Les traitements concomitants les plus fréquents étaient un antihypertenseur (87,9%) ; un anti-agrégant plaquettaire (81%) et/ ou un antidiabétique (21,5%). La durée moyenne de ces traitments concomitant était supérieure à 7 mois. Les autres hypolipémiants représentaient 5,6% des traitements concomitants (ezétimibe d'une durée moyenne supérieure à 7 mois, fibrates d'une durée moyenne de2 mois).

Au cours de l'année 2007, 79,7% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 7,7% ont eu un changement de posologie et 13% ont eu un changement de statine ou d'hypolipémiants.

► **Patients traités par rosuvastatine**

Chez les cardiologues libéraux, le traitement par la rosuvastatine concernait 18,2% de patients. Le diagnostic lipidique concernait 63,7% des patients.
Dans 48,6% des ordonnances, la rosuvastatine était prescrite à 10 mg, dans 40,7% à 5 mg et dans 10,3% à 20 mg. Ces ordonnances étaient principalement délivrées pour une durée supérieure à 3 mois (89,2%). Il est à noter que l'ézétimibe était prescrit comme traitement concomitant pour 8,8% des patients pour un durée moyenne d'environ 6 mois.
Au cours de l'année 2007, seulement 72% des patients n'avaient eu de changement thérapeutique, 5% avaient eu un changement de posologie et 21,4% avaient eu un changement soit de statine soit de classe d'hypolipémiants.

Chez les patients suivis chez les médecins généralistes, le traitement par rosuvastatine représentait 15,2% des patients dont 72,9% avaient un diagnostic lipidique. Les prescriptions étaient à 10 mg pour 47,5% des patients, 5 mg pour 40,9% et 20 mg pour 11,5%. Ces ordonnances étaient principalement délivrées pour une durée inférieure à 3 mois (89,2%).
L'ézétimibe représentait 6,1% de ces traitements concomitants avec une durée moyenne de traitement supérieure à 6 mois.
Au cours de l'année 2007, 66% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 9% avaient eu un changement de posologie et 27,2% ont eu soit un changement de statine soit de classe d'hypolipémiant.

► **Patients traités par pravastatine**

La part des patients traités par la pravastatine était similaire chez les cardiologues libéraux et les médecins généralistes (20,2% chez les cardiologues libéraux *vs* 21,8% chez les médecins généralistes). Dans cette population, 52,4% des patients suivis par les cardiologues libéraux et 60,8% de ceux suivis par les médecins généralistes, avaient un diagnostic lipidique.
Dans cette population traitée, il est possible de prescrire un générique. La part des prescriptions de génériques était supérieure chez les patients suivis par les médecins généralistes (31,1% des patients *vs* 18% chez les cardiologues libéraux).

Chez les cardiologues libéraux, les dosages le plus prescrits étaient 20 mg (45,1%), 40 mg (39,5%) et 10 mg (12,5%). Cette répartition était identique pour les génériques. En ce qui concerne les durées de prescriptions, elles étaient supérieures à 3 mois dans 61,2% des cas
Il est à noter que 3,6% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (ézétimibe d'une durée de plus de 6 mois (192 jours))
Sur les patients traités par pravastatine au cours de l'année 2007, 84,2% n'ont eu aucun changement thérapeutique, 3,6% ont changé de posologie et 11% ont changé de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, le dosage le plus fréquemment prescrit était 20 mg (51,6%). Le dosage à 40 mg concernait 39,5% des prescriptions et celui à 10 mg 7,4%. Les ordonnances étaient délivrées pour moins de trois mois dans 87,2% des prescriptions (génériques ou non). La répartition des posologies et des durées de prescriptions étaient identiques pour les génériques.
Les autres hypolipémiants étaient associés pour 3 % des patients (ézétimibe d'une durée de plus de 7 mois (217 jours) ; fibrates d'une durée de plus de 2 mois (69 jours)).
Au cours de l'année 2007, 75,6% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique (ni posologie, ni ajout d'un autre hypolipémiant), 8% ont eu changement de posologie et 16,8% ont changé soit de statine, soit de classe d'hypolipémiant.

► **Patients traités par la simvastatine**

Le nombre de patients traités et la part des génériques dans les prescriptions étaient plus importants chez les médecins généralistes (18,7% des patients traités *vs* 13,9 % chez les cardiologues libéraux et 55,4% de prescriptions de générique chez les médecins généralistes *vs* 37% chez les cardiologues libéraux).

Chez les patients suivis par les cardiologues libéraux, 50,3% des patients avaient un diagnostic lipidique. La majorité des prescriptions de simvastatine était dosée à 20 mg (51,5%) 40 mg (31,5%) ou 10 mg (15,9%). Les durées de prescriptions étaient supérieures à 3 mois pour plus de 64% des ordonnances. La répartition était identique pour les génériques (posologie et durée de prescription).
Les autres hypolipémiants représentaient 5,1% des traitements concomitants principalement ézétimibe (4,1%) d'une durée moyenne supérieure à 6 mois (183 jours).
Au cours de l'année 2007, 86% des patients n'avaient pas eu de changement thérapeutique, 3,5% avaient eu un changement de posologie et 9,4% avaient changé soit de statine soit de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, le diagnostic lipidique concernait 65,3% des patients.
La majorité des prescriptions était dosée à 20 mg (51,6%), 39,5% avaient des prescriptions dosées à 40 mg et dans 7,4% à 10 mg. Plus de 87 % des prescriptions avaient une durée inférieure à 3 mois. La répartition était identique pour les génériques.
Dans 2,2% des cas, le traitement concomitant était un autre hypolipémiant (ezetimibe d'une durée moyenne supérieure à 5 mois (162 jours) ou d'un fibrate du durée de plus de 2 mois (76 jours)).
Au cours de l'année 2007, la majorité des patients (77%) n'a pas eu de changement thérapeutique, 10% un changement de posologie et 13,5% avaient eu un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

- **Patients traités par la fluvastatine :**

La part des patients traités était identique chez les cardiologues libéraux et les médecins généralistes (4,9% chez les cardiologues libéraux *vs* 4,7% chez les médecins généralistes).

Chez les cardiologues libéraux, 59,5% des patients avaient un diagnostic lipidique associé à la maladie athéromateuse. La majorité des prescriptions de fluvastatine était dosée à 80 mg (64,7%), plus de 20% à 40 mg et 13,3% à 20 mg. Dans 54,3% des prescriptions, la durée de prescription était supérieure à trois mois.
L'ézétimibe représentait 7,1% des traitements concomitants avec une durée moyenne supérieure à 6 mois (207 jours).
Au cours de l'année 2007, 80,2% des patients n'avaient pas eu de changement thérapeutique, 3,7% avaient eu un changement de posologie et 15,5% un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, le diagnostic lipidique concernait 76,1% des patients. Comme chez les cardiologues libéraux, la posologie la plus prescrite était à 80 mg (48%). Le 40 mg était prescrit dans 31% des cas et le 20 mg dans 20,7%. Ces ordonnances étaient délivrées majoritairement pour une durée inférieure à 3 mois (86,4%).
Il est à noter que 7,4% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitment concomitant (fibrates (1,6%) d'une durée de moins de 2 mois (55 jours) ; ezetimibe (5,8%) d'une durée de plus de 6 mois (198 jours).
Au cours de l'année 2007, 74,5% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 6% avaient eu un changement de posologie et 20,8% un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Annexe 11. Codifications utilisées dans l'analyse EGB

Tableau 24. Codes CIM 10 retenus pour sélectionner les patients avec une maladie vasculaire athéromateuse

Affections	Code CIM 10
Accidents ischémiques transitoires et apparentés	G45
Syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladie cérébrovasculaires	G46
Cardiopathies ischémiques	
ANGOR	I20
IDM et complications d'IDM	I21, I22, I23
Autres maladie cardiovasculaires ischémiques et CV ischémiques chroniques	I24 et I25
Occlusions et sténose des artères pré cérébrales n'entrainant pas d'infarctus cérébral	I 65
Occlusions et sténose des artères cérébrales n'entrainant pas d'infarctus cérébral	I 66
Infarctus cérébral	I 63
Infarctus cérébral non précisé	I 64
Autres maladies cérébrovasculaires : athérosclérose cérébrale	I 67.2
Séquelles de maladies cérébrovasculaires : infarctus cérébral / AVC non précisé	I 69.3, I69.4
Athérosclérose	I 70
Embolie et thromboses artérielles	I 74
Artérite sans précision	I 77.6
Présence d'un pontage aorto-coronaire	Z 95.1
Présence d'implant et de greffe vasculaires coronaires	Z 95.5

Tableau 25. Classe ATC des médicaments hypolipémiants retenus pour la sélection principale

Autre hypolipémiants		Statines
BENFLUOREX	GEMFIBROZIL	ATORVASTATINE
BEZAFIBRATE	NICOTINIQUE ACIDE	ATORVASTATINE ET AMLOPIDINE
CIPROFIBRATE	TIADENOL	PRAVASTATINE
CLOFIBRATE	TRIGLYCERIDES OMEGA3	PRAVASTATINE ET ACIDE ACETYLS
COLESTYRAMINE		ROSUVASTATINE
EZETIMIBE		SIMVASTATINE
FENOFIBRATE		SIMVASTATINE ET EZETIMIBE
PROBUCOL		FLUVASTATINE

Tableau 26. Classe ATC des antiangoreux retenus pour identifier les patients en prévention secondaire

Classe ATC	Classe ATC
DIPYRIDAMOLE	PENTAERITHRITYL TETRANITRATE
IVABRADINE	ISOSORBIDE DINITRATE
MOLSIDOMINE	ISOSORBIDE MONONITRATE
NICORANDIL	
NITROGLYCERINE	

Annexe 12. Résultats EGB

1 Description des populations

La population initiale comprenait 46 387 patients soit 11,10% [10,72% - 11,47%] de la population de l'EGB sélectionnée pour l'analyse (417 961) ce qui représentait 6 868 236 individus [6 633 107 - 7 097 177] de population française vivante au 1° janvier 2008 (soit 61 876 millions d'individus selon l'INSEE).

La répartition selon les FDR cardiovasculaires dans la population initiale était la suivante :

	N	%	IC 99% inf – sup
PP0	4 777	10,30%	[9,94% - 10,67%]
PP1	11 352	24,47%	[23,96% – 24,99%]
PP2	21 476	46,30%	[45,70% – 46,90%]
PS	8 782	18,93%	[18,47% – 19,40%]

La proportion de patients de la population initiale qui n'avait pas consommé de statine plus de trois mois consécutivement était de 13,45% [13,05% - 13,87%] (6 241/46 387), soit 1,5% de la population EGB représentant près de 1 millions de personnes (923 933 [901 348 – 946 888]) en extrapolant à la population générale.

La population d'analyse, c'est à dire celle des patients en initiation de traitement et consommant une statine pendant plus de trois mois consécutifs était composée de 11 123 patients soit 23,98 % [23,47% - 24,49%] de la population initiale.
Dans cette population, la répartition selon le risque cardiovasculaire évaluable dans l'EGB était la suivante:

	N	%	IC 99% inf – sup
PP0	1 318	11,85%	[11,07% - 12,66%]
PP1	2 730	24,54%	[23,50% - 25,61%]
PP2	5 105	45,90%	[44,68% - 47,12%]
PS	1 970	17,71%	[16,79% -18,66%]

La population qui ne présentait aucun facteur de risque cardiovasculaire (PP0) était un peu plus importante dans la population d'analyse que dans la population initiale (11,8% *versus* 10,3%).
A contrario, la proportion de patient en prévention secondaire (PS) était plus faible dans la population d'analyse que dans la population initiale (17,7% *versus* 18,9%), mais il était impossible d'en déterminer la cause, sauf à formuler des hypothèses qu'aucune donnée ne pouvait infirmer ou confirmer.

2 Résultats

2.1 Population initiale : Age et sexe (Tableau 24)

Les patients de la population initiale (46 387 patients) étaient âgés en moyenne de 64,9 ans [64,8 – 65,0]. La moyenne de l'âge augmentait en fonction des différentes sous-populations allant de 47 ans pour la population PP0, à 69 ans pour la population PS (47 à 67 ans pour la population d'analyse).
Les femmes étaient plus âgées (66,8 ans) que les hommes (63 ans) et l'écart s'accentuait chez les patients en prévention secondaire avec 73,8 ans en moyenne pour les femmes et 69,0 en moyenne chez les hommes. Les résultats étaient similaires en population d'analyse.
Les femmes étaient plus nombreuses que les hommes en PP0 avec 63,8% versus 36,2%, et inversement en prévention secondaire avec 30,5% de femmes versus 69,5% d'hommes. Les résultats retrouvés sur la population d'analyse étaient comparables.

2.2 Population initiale : « Consommation » de statine

Globalement, entre le 1° janvier 2006 et le 31 décembre 2008, 13,5% [13,0% – 13,9%] des patients de la population initiale n'avaient pas acheté de statine pendant plus de trois mois consécutifs. Cela concernait 31,8% [30,1% – 33,5%] des patients de la population PP0, 18,6% [17,7% – 19,6%] des patients de la population PP1, 10,2% [9,7% – 10,8%] des patients de la population PP2 et seulement 4,7% [4,1% – 5,3%] des patients en PS.

2.3 Population d'analyse : Arrêts de traitement et changements thérapeutiques

Chez les patients consommants en initiation de traitement, un arrêt définitif a été enregistré dans 22% des cas. Les arrêts définitifs étaient plus fréquents chez les patients en PP0 (37,1% [33,7% - 40,6%]) et en PP1 (28,5% [26,3% - 30,7%]) que chez les patients en PP2 (18,7% [17,3% - 20,1%]) et en PS (12,5% [10,6% - 14,5%]) [Tableau 25 (a)].
A contrario, les changements thérapeutiques de molécules ([Tableau 25 (b)) étaient plus fréquents chez les patients en PS (25,4% [22,9%-28,0%]) que pour les patients en prévention primaire {PP0 (18,4% [15,7%-21,3%]), PP1 (19,4% [17,5%-21,4%]) ou PP2 (19,3% [17,9%-20,8%])}.
De même, pour les changements de dose avec 26,4% [23,5% - 29,5%)] des patients en prévention secondaire qui avaient eu au moins un changement de leur dosage de statine pour seulement 15% à 17% en prévention primaire.

2.4 Population d'analyse : « Consommation » d'autres hypolipémiants et de statines

Parmi les 11 123 patients consommants en initiation de traitement [Tableau 26], 26,9% avaient consommé un autre hypolipémiant ; 18,7% [17,7% - 19,6%] des patients avaient un début de délivrance antérieure à celle de la statine et 8,2% [7,6% – 8,9%] avaient une délivrance concomitante ou postérieure à celle de la statine.
La proportion de patients ayant acheté un autre hypolipémiant avant la statine était nettement plus importante chez les patients en PP2 (23,3% [21,7% – 24,8%]) que dans les autres sous-populations où la proportion se situait entre 10,2% [8,1% - 12,5%] pour la PP0, 14,3% [12,6% - 16,1%] pour la PP1 et 18,5% [16,3% - 20,9%] pour la PS. Pour ces patients avec au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires, l'alternative était, soit pas d'autre traitement hypolipémiant, soit un autre traitement hypolipémiant débuté avant la statine.

2.5 Population d'analyse : Types de statines « consommées »

2.5.1 Types de molécules [Tableau 27]

La proportion de patients sous rosuvastatine en première intention était la plus importante chez les patients sans facteur de risque cardiovasculaire (32% versus 25% sous atorvastatine, 20 % sous simvastatine, 18% sous pravastatine et 5% sous fluvastatine). En prévention secondaire, le taux de patients avec pravastatine délivrée en première intention était très inférieur à celui des patients avec atorvastatine (19% versus 44%).
En résumé, l'atorvastatine était la plus prescrite, sauf chez les patients sans aucun facteur de risque cardiovasculaire où c'était la rosuvastatine.

2.5.2 Consommation des différentes statines selon leurs dosages [Tableau 28]

Sur l'ensemble de la population, l'atorvastatine 10 mg était délivrée en première intention, chez 21,2% [20,2% - 22,2%] des patients et ce taux était équivalent à celui de la rosuvastatine 5 mg (21,7% [20,7% - 22,7%]).
La simvastatine 20 mg était dispensée chez 14,4% [13,6% - 15,3%] des patients, fréquence proche de celle observée pour la pravastatine 20 mg (13,3% [12,5% - 14,1%]).
A elles seules, ces quatre molécules totalisaient plus de 70% des prescriptions remboursées de première intention.
L'analyse des proportions respectives de patients dans chaque sous-population montrait que :

- L'atorvastatine 10 mg était délivrée chez près de 20% des patients en PP0, 22% en PP1, 30% en PP2, mais seulement 17% en PS,
- La rosuvastatine 5 mg, était dispensée chez 27% des patients en PP0, 23% en PP1, 18% en PP2 et 14% en PS,
- La pravastatine 20 mg, était achetée chez 16% des patients en PP0, 13,5% en PP1, près de 12,5% en PP2 et 8% en PS,
- La simvastatine 20 mg était dispensée chez 16% des patients en PP0, 16% en PP1, près de 13% en PP2 et 10% en PS.

En résumé, les achats de statines pour un premier traitement chez les patients en prévention primaire concernaient les faibles dosages, comme recommandé. Cet effet était un peu moins net en prévention secondaire.

Une analyse complémentaire avait été réalisée dans la sous-population des patients en prévention secondaire dont le diagnostic était connu (90% des patients en prévention secondaire (1772/1970).
Pour chaque diagnostic, la proportion des différentes molécules de statine délivrée en première intention était calculée.
Dans l'infarctus du myocarde, plus de 60% [53% - 68%] des patients étaient mis sous atorvastatine, les autres molécules ne se différenciaient pas les unes des autres hormis la fluvastatine intéressant moins de 2% des cas.
Dans les autres affections, l'atorvastatine était également prédominante entre 35% et 45% des prescriptions de premières intentions pour tous les autres diagnostics.
Pour l'ensemble des diagnostiques, aucune différence significative n'avait été mise en évidence entre les proportions de patients traités par pravastatine, simvastatine et rosuvastatine. Seule la fluvastatine était significativement moins délivrée dans tous les cas.

Sur le plan des dosages, l'atorvastatine était délivrée dans l'IDM majoritairement (80%) à 40 mg ou 80 mg.

2.6 Dépistage et surveillance biologique

2.6.1 Délai de prescription du bilan lipidique avant première consommation de statine

Les résultats ne portent pas sur les consommations de soins des services des hôpitaux publiques et ceux des maisons de retraites ou autres centres de santés. Ils englobent les soins dispensés en ville, en consultations externes des hôpitaux et en hôpitaux privés.

Globalement, moins de 10% des patients n'avaient pas eu de bilan lipidique dans l'année précédant la première délivrance de statine. La majorité des patients (53,4%) avait réalisé son bilan un mois ou moins avant la 1° délivrance de st atine [Tableau 32].
Les proportions de patients n'ayant pas eu de bilan lipidique remboursé avant la 1° délivrance de statine n'étaient pas différente entre les différentes sous-populations en prévention primaire mais l'étaient entre prévention primaire (entre 6% [5% - 7%] et 8% [7% - 9%] et prévention secondaire (20% [18 – 22]).

2.6.2 Surveillance biologique lors de la première prescription

Le dosage des transaminases était réalisé entre 1 et 6 mois après la première dispensation de statine dans 42,7% des cas [Tableau 33]. Dans un tiers des cas 34,5% [33,3% - 35,6%] le dosage était pratiqué uniquement avant la première consommation de statine et dans 23% des cas aucun dosage n'était remboursé.

Tableau 27 : Population Initiale : Effectifs, répartition moyennes d'âge en 2005 (ans) et [intervalles de confiance à 99%], globalement, selon le sexe et les sous populations

		Population Totale	**Hommes**		**Femmes**	
	N	**Age moyen en 2008 [IC inf – sup]**	**% [IC inf – sup]**	**Age moyen en 2008 [IC inf – sup]**	**% [IC inf – sup]**	**Age moyen en 2008 [IC inf – sup]**
Total	46 387	64,90 [64,75 - 65,00]	50,35% [49,75% - 50,95%]	63,00 [62,77 - 63,20]	49,65% [49,05% - 50,25%]	66,80 [66,63 - 67,10]
PP0	4 777	47,10 [46,79 - 47,40]	36,17% [34,39% - 37,99%]	42,30 [41,96 - 42,70]	63,83% [62,01% - 65,61%]	49,80 [49,43 - 50,20]
PP1	11 352	61,30 [61,07 - 61,60]	46,19% [44,99% - 47,41%]	59,20 [58,82 - 59,60]	53,81% [52,59% - 55,01%]	63,20 [62,82 - 60,50]
PP2	21 476	69,00 [68,87 - 69,20]	47,88% [47,00% - 48,76%]	66,00 [65,76 - 66,30]	52,12% [51,24% - 53,00%]	71,80 [71,61 - 72,10]
PS	8 782	69,00 [68,71 - 69,40]	69,48% [68,20% - 70,74%]	67,00 [66,59 - 67,30]	30,52% [29,26% - 31,80%]	73,80 [73,18 - 74,40]

Tableau 28 : Population d'analyse: proportion de patients avec (a) arrêt définitif de traitement par statine, (b) changement thérapeutique de molécules, (c) changement de doses de statine selon les sous-populations

(a) arrêt définitif de traitement par statine

Populations	Pas d'arrêt définitif	Arrêt définitif
Total	**77,8% [76,8% - 78,8%]**	**22,2% [21,2% - 23,2%]**
PP0	62,9% [59,4% - 66,3%]	37,1% [33,7% - 40,6%]
PP1	71,5% [69,3% - 73,7%]	28,5% [26,3% - 30,7%]
PP2	81,3% [79,9% - 82,7%]	18,7% [17,3% - 20,1%]
PS	87,5% [85,5% - 89,4%]	12,5% [10,6% - 14,5%]

b) changement de molécules ou de dose (chez les patients sans changement de molécules) de statine

	Aucun changement de molécule	Au moins un changement De molécule	Aucun changement de dose	Au moins un changement de dose
Total	**79,7% [78,7% - 80,7%]**	**20,3% [19,3% - 21,3%]**	**82,0% [81,0% - 83,1%]**	**18,0% [16,9% - 19,0%]**
PP0	81,6% [78,7% - 84,3%]	18,4% [15,7% - 21,3%]	83,5% [80,4% - 86,3%]	16,5% [13,7% - 19,6%]
PP1	80,6% [78,6% - 82,5%]	19,4% [17,5% - 21,4%]	84,9% [82,8% - 86,8%]	15,1% [13,2% - 17,2%]
PP2	80,7% [79,2% - 82,1%]	19,3% [17,9% - 20,8%]	83,1% [81,6% - 84,6%]	16,9% [15,4% - 18,4%]
PS	74,6% [72,0% - 77,1%]	25,4% [22,9% - 28,0%]	73,6% [70,5% - 76,5%]	26,4% [23,5% - 29,5%]

Tableau 29 : Population d'analyse: proportion de patients et intervalle de confiance à 99% selon la délivrance d'autres hypolipémiants que des statines

			Au moins 3 mois consécutifs de délivrance d'un autre hypolipémiant	
	Effectifs	Pas de délivrance d'un autre hypolipémiant ou une délivrance pendant moins de trois mois	Début de délivrance concomitante(1) ou postérieure à celle de la statine	Début de délivrance antérieur à la 1° délivrance de la statine
Total	**11 123(100)**	**73,1% [72,0% - 74,2%]**	**8,2% [7,6% - 8,9%]**	**18,7% [17,7% - 19,6%]**
PP0	1 318	80,4% [77,5% - 83,2%]	9,4% [7,4% - 11,7%]	10,2% [8,1% - 12,5%]
PP1	2 730	76,8% [74,7% - 78,9%]	8,9% [7,5% - 10,4%]	14,3% [12,6% - 16,1%]
PP2	5 105	69,2% [67,5% - 70,8%]	7,6% [6,6% - 8,6%]	23,3% [21,7% - 24,8%]
PS	1 970	73,1% [70,5% - 75,7%]	8,3% [6,8% - 10,1%]	18,5% [16,3% - 20,9%]

(1) Il était considéré qu'un autre hypolipémiant ayant une date de délivrance de moins de trois mois avant la date d'achat de la statine avait un début concomitant à celui de la statine.

Tableau 30. Population d'analyse: Types de molécules de statines achetées selon les sous-populations par ordre de fréquence dans chaque sous-population

PP0	N	% [IC99% inf -sup]	PP1	N	% [IC99% inf -sup]	PP2	N	% [IC99% inf -sup]
ROSU	421	32% [29% - 35%]	ROSUVA	830	30% [28% - 33%]	ATORVA	1732	34% [32% - 36%]
ATORVA	330	25% [22% - 28%]	ATORVA	752	28% [25% - 30%]	ROSUVA	1227	24% [23% - 26%]
SIMVA	260	20% [17% - 23%]	SIMVA	517	19% [17% - 21%]	SIMVA	982	19% [18% - 21%]
PRAVA	237	18% [15% - 21%]	PRAVA	501	18% [16% - 20%]	PRAVA	945	19% [17% - 20%]
FLUVA	68	5% [4% - 7%]	FLUVA	129	5% [4% - 6%]	FLUVA	215	4% [4% - 5%]

PS	N	% [IC99% inf -sup]
ATORV**(1)**	867	**44% [41% - 47%]**
PRAVA	376	19% [17% - 22%]
ROSUVA **(1)**	353	18% [16% - 20%]
SIMVA	311	16% [14% - 18%]
FLUVA	59	3% [2% - 4%]

1) Pas d'indication validée en prévention secondaire dans l'AMM

Tableau 31. Population d'analyse: Répartition des patients selon les doses de chaque molécule de statines a) globalement et b) dans chaque sous population

	Total	
	N	**% /11112 [IC 99%]**
Atorvastatine 10	***2351***	***21,2% [20,2% - 22,2%]***
Atorvastatine 20	538	4,8% [4,3% - 5,4%]
Atorvastatine 40	478	4,3% [3,8% - 4,8%]
Atorvastatine 80	226	2,0% [1,7% - 2,4%]
Atorvastatine 10 et amlopidine 5	63	0,6% [0,4% - 0,7%]
Atorvastatine 10 et amlopidine 10	25	0,2% [0,1% - 0,4%]
Total Atorvastatine	**3681**	**33,1% [32,0% - 34,3%]**
Fluvastatine 20	162	1,5% [1,2% - 1,8%]
Fluvastatine 40	164	1,5% [1,2% - 1,8%]
Fluvastatine 80	145	1,3% [1,1% - 1,6%]
Total Fluvastatine	**471**	**4,2% [3,8% - 4,8%]**
Pravastatine 10	103	0,9% [0,7% - 1,2%]
Pravastatine 20	***1475***	***13,3% [12,5% - 14,1%]***
Pravastatine 40	334	3,0% [2,6% - 3,4%]
Pravastatine 40 et Aspirine	147	1,3% [1,1% - 1,6%]
Total Pravastatine	**2059**	**18,5% [17,6% - 19,5%]**
Rosuvastatine 5	***2415***	***21,7% [20,7% - 22,7%]***
Rosuvastatine 10	388	3,5% [3,1% - 4,0%]
Rosuvastatine 20	28	0,3% [0,2% - 0,4%]
Total Rosuvastatine	**2831**	**25,5% [24,4% - 26,6%]**
Simvastatine 10	111	1,0% [0,8% - 1,3%]
Simvastatine 20	***1602***	***14,4% [13,6% - 15,3%]***
Simvastatine 40	205	1,8% [1,5% - 2,2%]
Simvastatine 10+Ezétimibe	152	1,4% [1,1% - 1,7%]
Total Simvastatine	**2070**	**18,6% [17,7% - 19,6%]**
Total colonne	**11112** [(1)]	

[(1)] 11 patients avaient deux molécules différentes de statines à la même date d'achat et n'ont pas été prise en compte dans l'analyse.

b) dans chaque sous-populations

	PP0	PP1	PP2	PS
Total	**2 988 (100%)**	**4 399 (100%)**	**1 759 (100%)**	**1 966 (100%)**
A 10	**19,8% [18,0% - 21,8%]**	**22,3% [20,7% - 24,0%]**	**30,2% [27,5% - 33,1%]**	**16,9% [14,8% - 19,2%]**
A 20	3,7% [2,9% - 4,7%]	4,9% [4,1% - 5,8%]	5,3% [4,0% - 6,8%]	6,0% [4,7% - 7,5%]
A 40	1,4% [0,9% - 2,1%]	2,7% [2,1% - 3,4%]	3,0% [2,1% - 4,2%]	13,3% [11,4% - 15,4%]
A 80	0,2% [0,1% - 0,5%]	1,1% [0,7% - 1,6%]	1,0% [0,5% - 1,7%]	7,9% [6,4% - 9,6%]
F 20	2,1% [1,5% - 2,9%]	1,6% [1,1% - 2,1%]	0,9% [0,4% - 1,6%]	0,8% [0,4% - 1,4%]
F 40	1,5% [1,0% - 2,2%]	1,8% [1,3% - 2,3%]	1,1% [0,5% - 1,9%]	1,1% [0,6% - 1,9%]
F 80	1,2% [0,7% - 1,8%]	1,6% [1,1% - 2,1%]	1,0% [0,5% - 1,8%]	1,1% [0,6% - 1,9%]
P 10	1,3% [0,8% - 1,9%]	1,2% [0,8% - 1,6%]	0,3% [0,1% - 0,9%]	0,4% [0,1% - 0,9%]
P 20	**15,8% [14,1% - 17,6%]**	**13,5% [12,2% - 14,9%]**	**12,5% [10,5% - 14,6%]**	**9,7% [8,0% - 11,5%]**
P 40	1,8% [1,2% - 2,5%]	3,7% [3,0% - 4,5%]	5,1% [3,8% - 6,6%]	9,1% [7,5% - 10,8%]
R 5	**27,1% [25,1% - 29,3%]**	**23,0% [21,3% - 24,6%]**	**18,3% [16,0% - 20,8%]**	**13,8% [11,9% - 16,0%]**
R 10	4,5% [3,5% - 5,5%]	2,9% [2,3% - 3,6%]	3,2% [2,3% - 4,5%]	3,7% [2,7% - 4,9%]
R 20	0,1% [0,0% - 0,4%]	0,3% [0,1% - 0,5%]	0,2% [0,0% - 0,7%]	0,5% [0,2% - 1,0%]
S 10	2,8% [2,1% - 3,6%]	2,6% [2,0% - 3,3%]	2,5% [1,6% - 3,6%]	1,1% [0,6% - 1,8%]
S 20	**15,9% [14,2% - 17,7%]**	**15,7% [14,3% - 17,2%]**	**13,4% [11,4% - 15,6%]**	**10,2% [8,5% - 12,1%]**
S 40	0,7% [0,4% - 1,2%]	1,3% [0,9% - 1,8%]	2,0% [1,2% - 3,0%]	4,6% [3,4% - 5,9%]

Tableau 32 : Population d'analyse avec diagnostic connu : répartition et [intervalles de confiance à 99%] du type de statine délivré selon le diagnostic dans la sous-population des patients en prévention secondaire

	N	ATORVA	PRAVA	SIMVA	ROSUVA	FLUVASTATINE
AIT/AVC	243	44,4% [36,2% - 52,9%]	19,3% [13,3% - 26,7%]	18,5% [12,6% - 25,7%]	16,5% [10,8% - 23,4%]	1,2% [0,1% - 4,4%]
IDM	314	60,8% [53,4% - 67,9%]	15,0% [10,2% - 20,8%]	11,8% [7,5% - 17,2%]	10,5% [6,5% - 15,7%]	1,9% [0,5% - 4,9%]
ANGOR	170	45,3% [35,4% - 55,4%]	15,3% [8,9% - 23,7%]	18,2% [11,3% - 27,0%]	18,8% [11,8% - 27,7%]	2,4% [0,4% - 7,2%]
AUTRES	668	42,8% [37,9% - 47,9%]	19,5% [15,7% - 23,7%]	14,8% [11,5% - 18,7%]	19,5% [15,7% - 23,7%]	3,4% [1,9% - 5,7%]
AOMI	377	34,5% [28,3% - 41,1%]	20,2% [15,1% - 26,0%]	18,6% [13,7% - 24,2%]	22,5% [17,2% - 28,6%]	4,2% [2,0% - 7,7%]

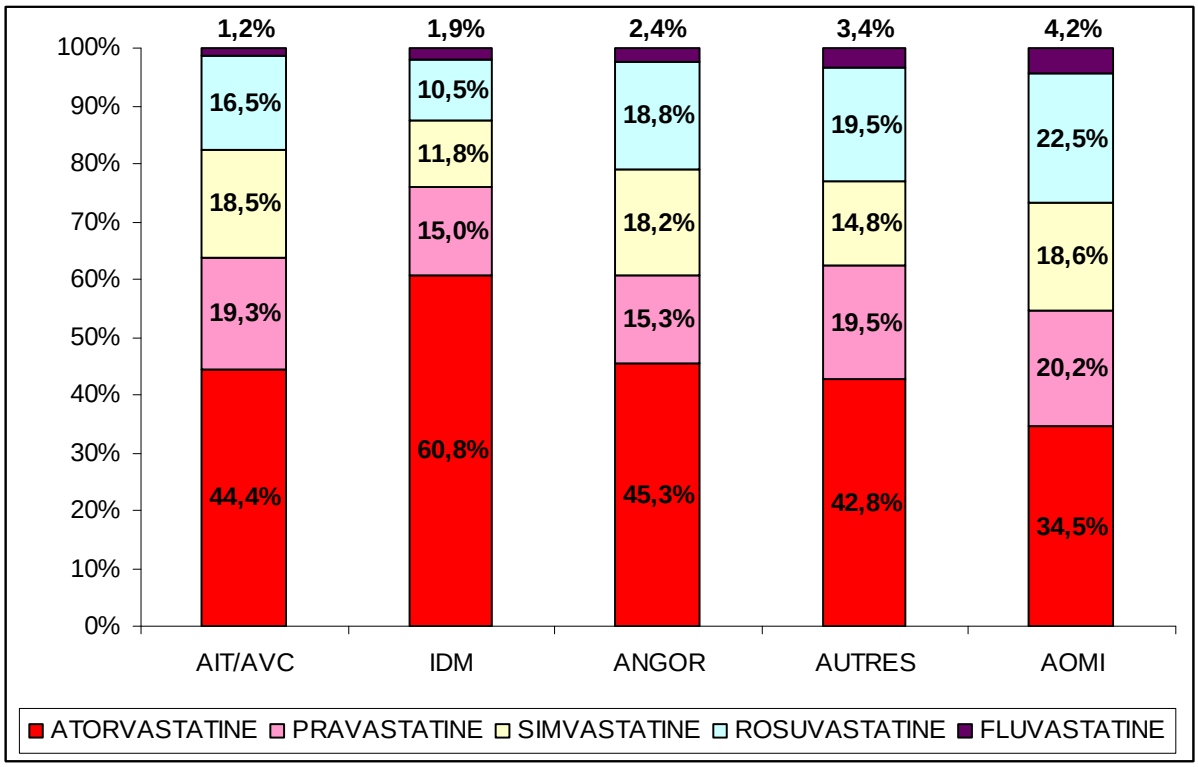
Tableau 33 : Population d'analyse: Délai de réalisation du 1°bilan lipidique avant la première délivrance de statine

		Pas de bilan lipidique remboursé plus d'un an avant le 1°achat de statine	Le 1°bilan lipidique est remboursé 1 mois avant le 1°achat de statine	Le 1°bilan lipidique est remboursé 3 mois avant le 1°achat de statine	Le 1°bilan lipidique est remboursé 6 mois avant le 1°achat de statine	Le 1°bilan lipidique est remboursé 12 mois avant le 1°achat de statine	Le 1°bilan lipidique est remboursé 13 mois avant le 1°achat de statine
Total	11 123(100)	9,6% [8,9% - 10,3%]	53,4% [52,2% - 54,7%]	16,1% [15,2% - 17,0%]	8,1% [7,5% - 8,8%]	7,5% [6,9% - 8,2%]	5,2% [4,7% - 5,8%]
PP0	2 991(100)	6,5% [5,3% - 7,7%]	65,4% [63,1% - 67,7%]	15,2% [13,6% - 17,0%]	5,6% [4,6% - 6,8%]	3,9% [3,1% - 5,0%]	3,3% [2,5% - 4,2%]
PP1	4 403(100)	8,0% [7,0% - 9,1%]	56,3% [54,3% - 58,2%]	16,8% [15,4% - 18,3%]	8,1% [7,1% - 9,2%]	6,7% [5,7% - 7,7%]	4,2% [3,4% - 5,0%]
PP2	1 759(100)	7,6% [6,0% - 9,3%]	48,7% [45,6% - 51,8%]	17,1% [14,9% - 19,5%]	10,3% [8,5% - 12,3%]	11,0% [9,1% - 13,0%]	5,4% [4,1% - 6,9%]
PS	1 970(100)	19,8% [17,6% - 22,3%]	33,1% [30,4% - 35,9%]	15,0% [13,0% - 17,2%]	10,0% [8,3% - 11,9%]	11,7% [9,9% - 13,7%]	10,3% [8,6% - 12,1%]

Tableau 34 : Population d'analyse: Délai de réalisation du 1°bilan hépatique (ASAT et/ou ALAT) après la première délivrance de statine

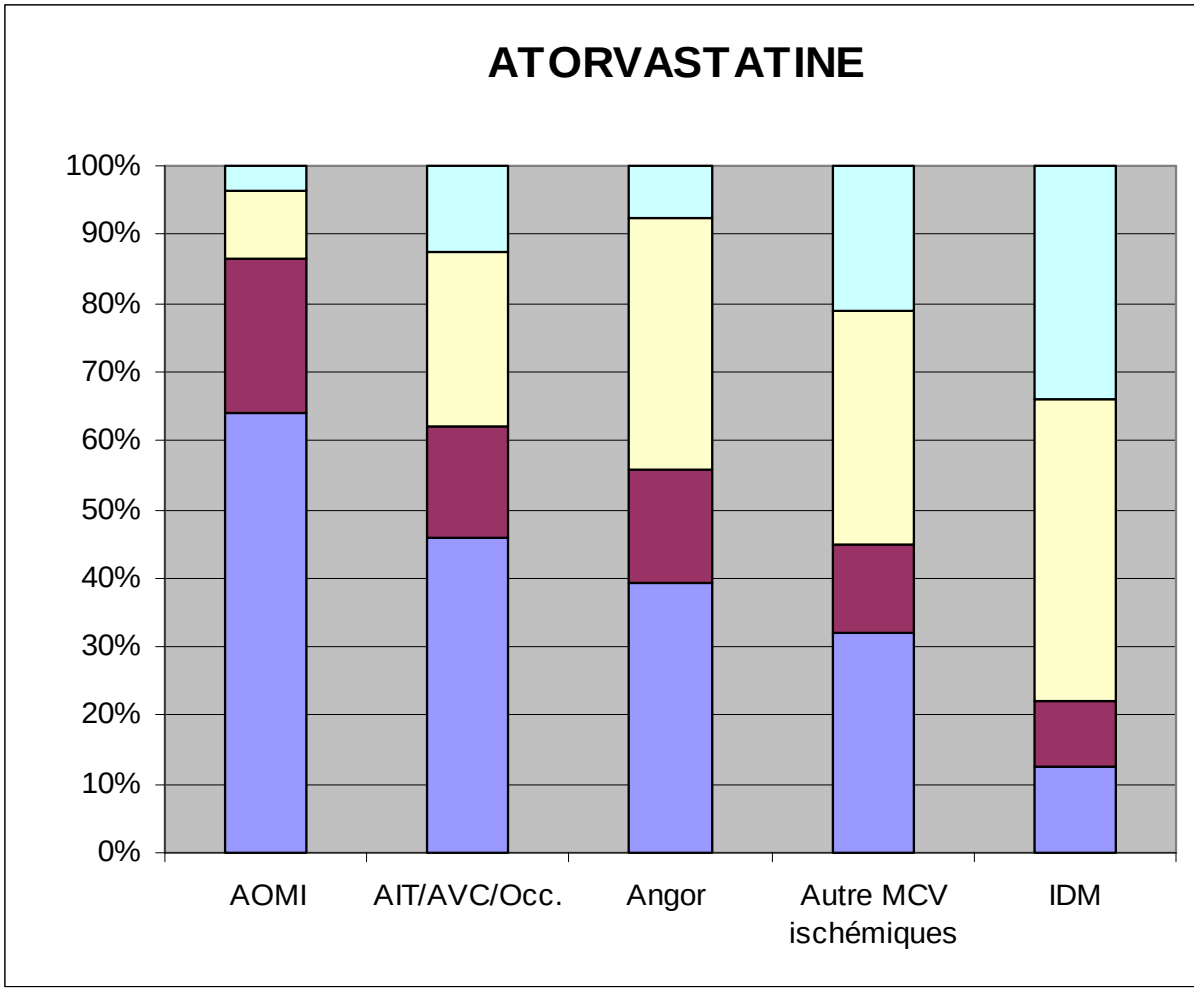
		Aucun dosage de transaminase retrouvé sur toute la période d'observation	1°dosage de Transaminases fait uniquement avant le 1°achat de statine	1°dosage de Transaminases fait faites entre 1 et 3 mois après le 1°achat de statine	1°dosage de Transaminases fait faites entre 4 et 6 mois après le 1°achat de statine
Total	11 123(100)	22,9% [21,9% - 23,9%]	34,5% [33,3% - 35,6%]	26,3% [25,2% - 27,4%]	16,4% [15,5% - 17,3%]
PP0	2 991(100)	22,9% [20,9% - 24,9%]	35,3% [33,1% - 37,6%]	24,5% [22,5% - 26,6%]	17,4% [15,6% - 19,2%]
PP1	4 403(100)	22,8% [21,2% - 24,5%]	36,4% [34,5% - 38,3%]	24,0% [22,3% - 25,7%]	16,9% [15,4% - 18,4%]
PP2	1 759(100)	23,0% [20,4% - 25,7%]	32,9% [30,0% - 35,8%]	28,8% [26,1% - 31,7%]	15,3% [13,2% - 17,7%]
PS	1 970(100)	23,0% [20,6% - 25,5%]	30,5% [27,8% - 33,2%]	31,8% [29,1% - 34,6%]	14,7% [12,7% - 16,9%]

Figure 14. Population d'analyse : répartition du type de statine délivré selon le diagnostic dans la sous-population des patients en prévention secondaire



AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AIT/AVC : accident vasculaire ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral ou Occlusion ou sténose des artères cérébrales ou précérébrales
IDM : Infarctus du myocarde
ANGOR : angor ou pontage aorto-coronaire
AUTRES: autres maladies cardiovasculaires

Figure 15. Population d'analyse en prévention secondaire avec diagnostic connu : focus sur l'atorvastatine



Annexe 13. Réductions de LDL-c (en %) attendues en fonction de la valeur initiale de LDL-c

Valeur cible (g/l) / Valeur initiale g/l	2,2	1,9	1,6	1,3	1
2,2	*	-14%	-27%	-41%	-55%
2,1	*	-10%	-24%	-38%	-52%
2	*	-5%	-20%	-35%	-50%
1,9	*	*	-16%	-32%	-47%
1,8	*	*	-11%	-28%	-44%
1,7	*	*	-6%	-24%	-41%
1,6	*	*	*	-19%	-38%
1,5	*	*	*	-13%	-33%
1,4	*	*	*	-7%	-29%
1,3	*	*	*	*	-23%
1,2	*	*	*	*	-17%
1,1	*	*	*	*	-9%

Annexe 14. Méta-analyse des statines : mortalité et événements cardiovasculaires

1 Introduction

1.1 Explorer l'efficacité des statines en termes de santé publique

Afin d'explorer l'efficacité du traitement par statine en termes de santé publique, la démarche a consisté à :
1) Réunir toutes les données publiées sur l'efficacité absolue des statines dans la situation de prévention cardio-vasculaire.
2) Estimer cette efficacité sur l'incidence du décès toutes causes (critère primaire) et celle des événements cardio-vasculaires, pour les statines en général et chaque combinaison de substance par dose.
3) Explorer la relation dose-effet des statines sur la mortalité.
4) Explorer l'effet classe.

1.2 Le choix du critère mortalité toute cause (MT) comme critère d'impact de santé publique

La mortalité toutes causes présente comme critère d'efficacité des interventions de prévention des maladies
cardio-vasculaires les avantages suivants :

- Elle constitue l'objectif thérapeutique prioritaire (quoique non absolu) en décision médicale individuelle et en santé publique.
- Il s'agit d'un critère intégratif, résumant les effets attendus se traduisant par un allongement de la survie et les effets néfastes mortels. Dans le cas des statines, de par leur pharmacologie et de la physiopathologie des accidents liés à l'athérosclérose et au risque cardio-vasculaire, les effets attendus sont une réduction de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires. Des effets néfastes graves pouvant conduire au décès ont été évoqués avec ces substances : myolyses et cancers.
- Son diagnostic est à peu près dépourvu de biais ou d'incertitude, ce qui n'est le cas pour les critères de morbidité ou les causes spécifiques de décès, dont les définitions dans le domaine cardiovasculaire varient dans le temps et dans l'espace et dont les processus de validation dans les essais ne sont ni standardisés ni exempts de cause de biais.
- Elle est presque constamment renseignée dans les comptes-rendus d'essais cliniques même à critère primaire biologique. Alors que les autres critères jugés plus spécifiques ne sont documentés au mieux que dans 50% des essais.

1.3 Pourquoi une nouvelle méta-analyse ?

A la fin de ce document, les méta-analyses publiées des essais de statine sont passées en revue. Aucune n'a pris en compte comme critère primaire la mortalité totale et l'ensemble des essais publiés. Plusieurs se sont intéressées à ce critère mais soit sur une sélection des "grands" essais, soit sur un sous-ensemble de la population cible, comme la dernière publiée, alors même que le présent travail était terminé, qui visait la prévention primaire [Burghts, 2009]. De plus, de nouveaux essais comme JUPITER n'avaient pu être pris en compte. Ainsi, les résultats des méta-analyses publiées, de par les limitations du champ exploré, ne fournissait pas une vue exhaustive des données actuelles de la science pour explorer en limitant au mieux les risques de biais la relation dose-effet sur le critère primaire choisi et la question de l'effet classe. Enfin, la présente méta-analyse était un passage obligé vers l'estimation du modèle d'effet qui a permis d'avancer sur la définition de la population cible et le calcul du nombre d'événements évités pour une certaine allocation de ressources. De plus, l'estimation du modèle d'effet était une étape obligée vers l'utilisation des résultats de la méta-analyse pour explorer l'effet classe et les comparaisons des statines entre elles.

2 Méthodologie

2.1 Protocole

Le protocole complet est annexé au rapport. Les points marquants sont résumés ci-dessous.

➢ Principaux points méthodologiques

Il s'agit d'une méta-analyse sur données résumées, extraites des publications. Les critères de sélection furent :

- L'essai est randomisé (il suffit que le mot apparaisse dans la publication).
- Il est publié.
- Le groupe contrôle a reçu un placebo ou rien car nous sommes intéressés par l'efficacité absolue.
- La statine est utilisée seule, sans autre hypolipémiant, sauf si, comme le régime cet autre hypolipémiant est prescrit dans les deux groupes.
- La durée est supérieure à 4 semaines : hypothèse sur le délai d'action et probabilité faible d'observer des événements cliniques quelle que soit la situation lorsque le nombre d'inclus est modeste pour des durées inférieures à 28 jours
- Le décès est documenté dans l'article.

Les publications ont été sélectionnées grâce à un processus à trois étages : sur le titre et les caractéristiques enregistrées dans PubMed et les listes bibliographiques de méta-analyses publiées ou de recommandations, à partir d'une recherche large réalisée par le service documentation de la HAS (critères : statine, essai clinique), puis sur les résumés des articles sélectionnés à l'étape précédente, et enfin sur les articles complets. Enfin la banque de données www.trialresultscenter.org a été largement sollicitée dès le début du processus.
Seuls les essais randomisés ont été inclus, quel que soit le critère primaire. Les données extraites ont été collectées dans un fichier Excel (un extrait de la description des essais est présenté dans le tableau AI – voir en annexe)
L'analyse globale a été conduite avec le risque relatif et le bénéfice absolu. Cet indice a été ensuite écarté car l'hétérogénéité était marquée alors que le p-hétérogénéité n'était pas significatif avec le risque relatif (voir le § sur le choix de l'indice). Constat corroboré par l'exploration du modèle d'effet.
Le modèle à effet fixe a été privilégié en première ligne pour sensibiliser la recherche d'hétérogénéité.

Lorsqu'une hétérogénéité persistait après élimination de ses causes apparentes, le risque relatif "final" a été estimé avec un modèle à effet aléatoire. L'hétérogénéité a été considérée statistiquement significative lorsque le p-hétérogénéité était inférieur ou égal à 0,10. La recherche de la cause de l'hétérogénéité s'est déroulée pas à pas à partir de l'évaluation visuelle du graphique correspondant : l'essai ou le sous-groupe cause possible était éliminé et une nouvelle méta-analyse réalisée et ce jusqu'à disparition de la significativité du test d'hétérogénéité.
Les résultats finaux (utilisés dans les calculs de nombre d'événements évités) ont été obtenus en supposant un effet aléatoire. Ils sont donc plus justes (mais l'hétérogénéité a disparu dans tous les cas dans cette analyse de l'efficacité des statines sur la mortalité toute cause).

➢ Quelles statines ?

La cérivastatine a été exclue car :
- Elle n'a été l'objet d'aucun essai publié visant les critères cliniques.
- La posologie à laquelle elle a été proposée à l'usage était surévaluée en termes de toxicité.

Les autres statines parvenues au marché ont été prises en compte. La lovastatine n'a pas été mise sur le marché en France mais l'a été dans d'autres pays.

➢ Expression des résultats

Les résultats en termes de risque relatif (RR) seront donnés avec deux ou trois décimales selon la précision requise. Ils seront accompagnés de leur intervalle de confiance à 95% (CI95%) autant que nécessaire. Seuls les résultats informatifs et signifiants sont présentés ci-dessous. Les graphiques où figureraient tous les essais sont physiquement impossibles en raison du trop grand nombre d'essais.

3 Résultats

3.1 Les essais retenus

La méta-analyse a porté sur 91 essais randomisés comparant un traitement par statine à un placebo ou rien (tableau AI, annexe). Ces 91 essais représentent 588334 année-hommes, 170257 patients (1871 en moyenne par essai) et 12757 décès. Ils ont duré en moyenne 3,5 ans, observation et traitement (minimum : 0,08 an ; maximum : 6,1 ans). La répartition par situation pathologique est résumée tableau I. La dernière colonne du tableau indique le nombre d'événements décès rapportés par statine. En mesurant l'information disponible par le nombre de patients et/oue nombre de décès dans les essais, les trois statines dont l'efficacité est la mieux documentée sont la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine.

Tableau I : effectifs par situation pathologique

statine	PP	PS	IDM	diabète	AOMI	autre	total patients	décès
atorvastatine	39	16977	3237	5251	354	200	26058	1407
fluvastatine	2218	3305	540	0	0	2102	8165	414
lovastatine	16197	1365	0	0	0	0	17562	220
pravastatine	34628	19790	4360	86	0	0	58864	4071
rosuvastatine	18786	9642	0	0	0	0	28428	3234
simvastatine	20901	5611	4496	17	155	0	31180	3413
total patients	92769	56690	12633	5354	509	2302	170257	12759

Le tableau II indique les nombre et pourcentage de publications originales des essais retenus ayant fourni les renseignements souhaités. Concernant les événements spécifiques les informations sont de qualité très variables, même pour les "grands" essais : définitions et modes d'attribution ne sont pas standard et il n'est pas possible de palier cette hétérogénéité.

Tableau II : renseignements disponibles dans les publications originales concernant les événements d'intérêt

Nombre d'essais	MT	ECV	AVC	COR	AVC+COR - ECV	ECV+AVC+COR
91	91	28	28	42	11	14
%	100.0%	30.8%	30.8%	46.2%	12.1%	15.4%

Légende : MT : décès toute cause ; ECV : événements cardiovasculaires ; AVC : accidents vasculaires cérébraux : COR : événements coronari

Tableau III : renseignements et taille des essais

Nombre d'essai avec un effectif suopérieur à 1000	ECV	AVC	COR	Total
26	5	16	20	
%	5,50%	17,60%	22,00%	29%
Effectif supérieur à 100				
67	19	22	33	
%	28%	33%	49%	74%

3.2 Choix de l'indice

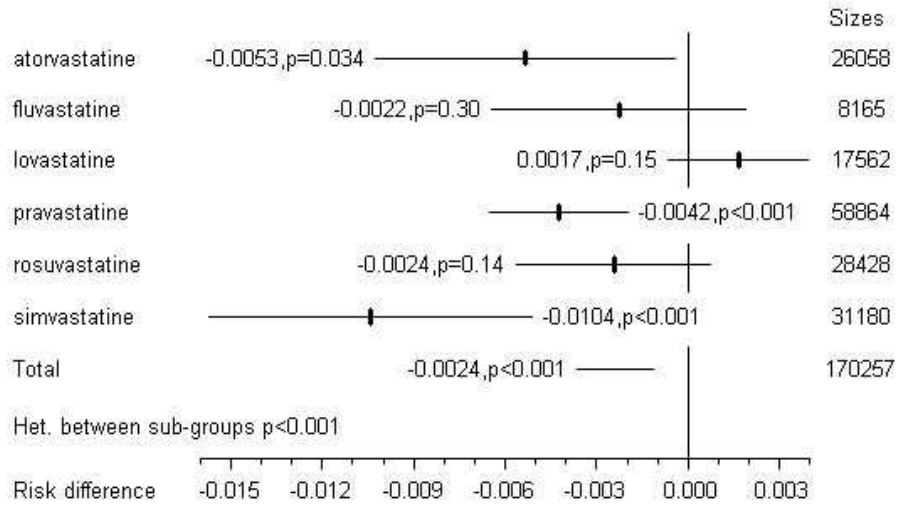


Figure 1 : méta - analyse des 91 essais regroupés par statine avec la différence de risque (bénéfice absolu)

L'hétérogénéité est très significative avec le bénéfice absolu (p = 0,032) pour l'ensemble des essais, non regroupés. Elle ne l'est plus avec le risque relatif (RR) : p = 0,77 ou avec le bénéfice absolu et un modèle aléatoire (p = 0,69). Cette différence se manifeste aussi lorsque les essais sont regroupés par statine : l'hétérogénéité est très significative avec le bénéfice absolu (figure 1). Elle ne l'est plus lorsque les essais avec la lovastatine (non commercialisée en France) sont exclus mais reste marquée : p-hétérogénéité = 0,11. Avec le risque relatif, la méta-analyse de tous les essais regroupés par produit conduit à une hétérogénéité limite (p-hétérogénéité = 0,099) qui ne disparaît pas lorsque la lovastatine est exclue (p-hétérogénéité = 0,087) mais disparaît lorsque la rosuvastatine (RR non significatif) et la lovastatine (RR non significatif) sont toutes deux exclues (p-hétérogénéité = 0,85) ou encore lorsque l'essai GISSI-HF est exclu (population étudiée particulière : insuffisance cardiaque) : p-hétérogénéité = 0,58 (voir plus loin les § "résultats globaux", " résultats par statines" et "les situations pathologiques") alors que dans ce dernier cas de figure le p-hétérogénéité avec le bénéfice absolu reste inférieur à 0,001. Par ailleurs, le modèle d'effet est linéaire multiplicatif (voir le paragraphe correspondant dans le document principal), autre justification du choix du risque relatif pour exprimer les résultats [a].

On en conclura que le risque relatif résume correctement l'information sur l'efficacité des statines. Il n'en serait pas de même si le modèle d'effet ne pouvait être représenté par une droite passant par l'origine.

3.3 Informations contextuelles et résultats

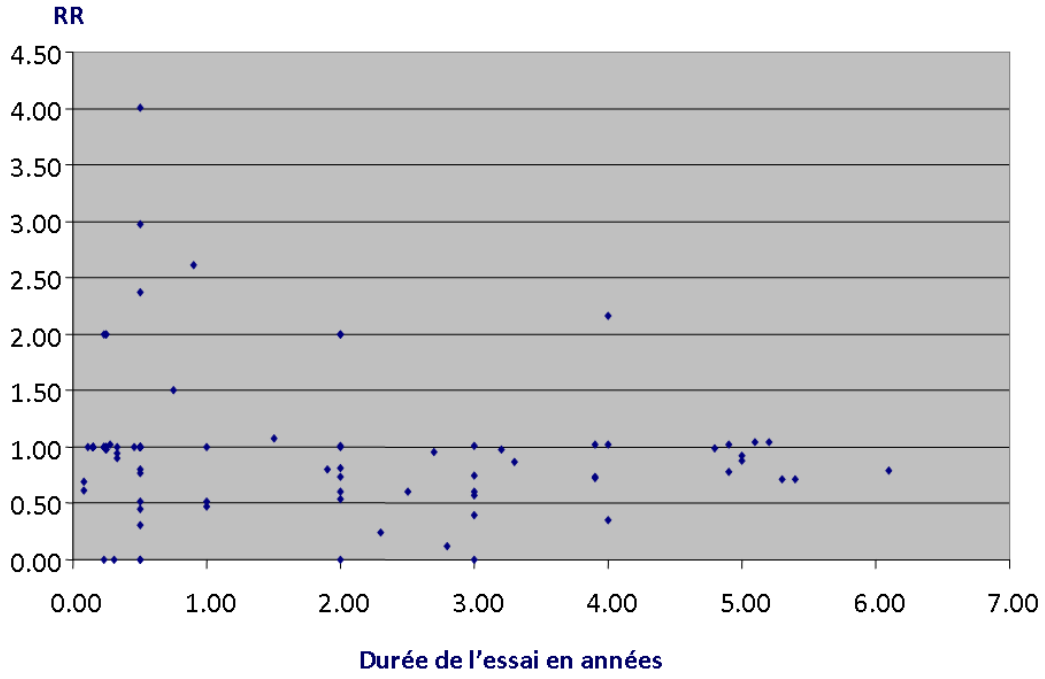
➢ Niveau de preuve (NDP)

Les figures 2A [b] et 3A montrent que le niveau de preuve influence le résultat sur le critère mortalité toute cause (MT). L'hétérogénéité entre les sous-groupes de niveau de preuve est significative (figure 2A). Elle ne l'est plus si l'on exclut le sous-groupe de NDP = 2 ou les deux sous-groupes de NDP = 1 et 2 (respectivement : p-hétérogénéité = 0,41 et 0,65). Elle le reste si seul le sous-groupe de NDP = 1 est exclu (p-hétérogénéité = 0,037). L'hétérogénéité est significative dans le sous-groupe NDP 4 (figure 3A) : p = 0,0099. Elle le reste si l'essai GISSI-HF est exclu (p-hétérogénéité = 0,057), mais n'est plus significative (p = 0,13) si en outre 4S est exclu. L'hétérogénéité disparaît avec le modèle à effet aléatoire.

➢ Durée des essais

La durée de l'essai n'a pas d'influence marquée sur la valeur du risque relatif (figures 4, 5A et 6A). La seconde figure (5A) représente le résultat graphique de la méta-analyse sur la MT pour deux groupes d'essais selon que leur durée a été inférieure ou a dépassé un an. Le p-hétérogénéité pour le risque relatif avec un modèle à effet fixe est à 0,18 donc non significatif (NS). La durée ne semble pas influencer d'une manière marquée l'estimateur de l'efficacité. La dernière figure (6A) représente le résultat graphique de la méta-analyse pour les essais de durée supérieure à un an regroupés par statine. Le p-hétérogénéité est égal à 0,15, non significatif, ne permettant pas de distinguer les produits utilisés dans ces essais en ce qui concerne l'efficacité sur la MT.

Figure 4



➢ Année de publication

Les figures 7A et 8A montrent les résultats de la méta-analyse concernant le facteur année de publication. Le graphique de la première figure compare trois périodes, jusqu'à 1995, entre 1996 et 2000, 2001 et au-delà. Le test d'hétérogénéité est très significatif en dépit du faible nombre de groupes. Pour les trois périodes le risque relatif est significativement inférieur à 1, témoignant d'une réduction du risque de décès indépendamment de l'année de publication. Cependant les quantités d'effet sont significativement différentes. Nous n'avons pas d'explication certaine à proposer. L'idée que les essais concernent des populations de mieux en mieux traitées et donc chez lesquelles il est de plus en plus difficiles de mettre en évidence une efficacité se heurte à la relative indépendance du risque relatif de tous les autres éléments contextuels à l'exception du NDP. Et c'est peut-être là que se trouve l'explication : les essais les plus anciens sont les moins bien conçus et réalisés.
Surtout, les essais à critères biologiques (dont les NDP sont faibles selon notre classification) sont plus nombreux dans les périodes anciennes. Corroborant cette observation, le NDP moyen de la période "jusqu'à 1995" est de 1,82, pour la période "entre 1996 et 2000" il est de 2, et pour la période la plus récente de 2,76.

➢ Observation de décès ou non

L'observation d'au moins un décès est corrélée au niveau de preuve. En outre, le mode de calcul des méta-analyses ajoute artificiellement des points, ce qui pourrait fausser (mais pas forcément biaiser) le résultat global si le poids de ces essais sans décès était important. Il convient donc d'explorer cette situation. La figure 9 montre que l'hétérogénéité n'est pas significative entre les deux sous-groupes "au moins un décès observé" et "pas de décès observé" et que le poids du second groupe est modeste (moins de 2%). Il ne change pas l'estimation globale du risque relatif (0,901).

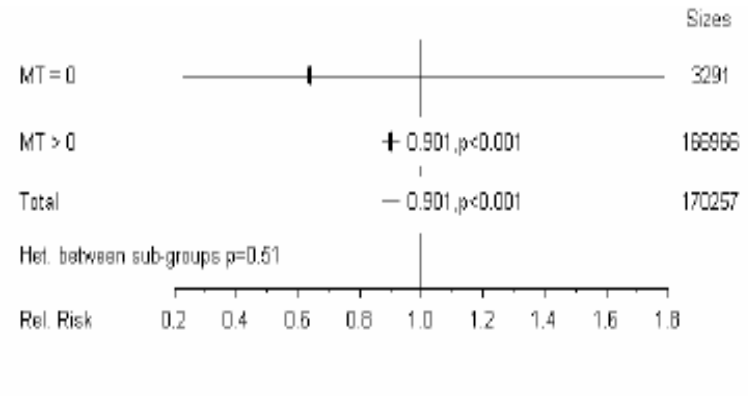


Figure 9 : selon l'observation ou non d'un décès

➢ Conclusion

Parmi les facteurs contextuels ou méthodologiques des essais, deux sont corrélés avec l'estimation du risque relatif commun : le niveau de preuve (l'estimation de l'efficacité est d'autant plus grande que le niveau de preuve est faible) et l'année de publication du rapport de l'essai (l'efficacité mesurée par les essais publiés antérieurement à 1995 est plus grande). Les essais publiés antérieurement à 1995 sont ceux de plus faible niveau de preuve selon notre classification (qui distingue les essais à critères cliniques des essais à critères biologiques classés automatiquement dans les bas NDP). Il est raisonnable de penser que l'année de publication est confondue avec le niveau de preuve. Cette question ne sera pas explorée plus avant, les essais à faible niveau de preuve ne conduisant à une surestimation du bénéfice relatif sur la mortalité que de moins de 1% (RR = 0,908 contre 0,901).

3.4 Résultats globaux

➢ Toutes statines

Sous l'hypothèse conservatrice d'un effet aléatoire le risque relatif "moyen" (commun) des 91 essais est de 0,901 (CI95% : 0,87-0,93). Cette estimation est différente de 1 ($p < 0,001$). Les valeurs du RR des 91 essais ne sont pas hétérogènes (modèle à effet fixe, p-hétérogénéité = 0,77, Tau-2 = 0,00000). Cette observation est importante : le test d'hétérogénéité est puissant à cause du grand nombre d'essais. Globalement, il n'est donc pas possible de distinguer les essais selon leur résultat sur le critère mortalité. Les résultats sont exactement les mêmes, à 1/100 près, sous l'hypothèse d'effet fixe. Si l'essai GISSI-HF est exclu, l'estimation du risque relatif commun sous l'hypothèse d'un effet aléatoire devient 0,885 (CI95% : 0,86-0,92) non différente de la première estimation.
Ainsi peut on conclure que les statines réduisent la mortalité toute cause d'un facteur d'environ 10% et que cet effet est peu influencé par la nature et le contexte des essais. Néanmoins, en raison de l'importance et de la diversité des questions que l'on se pose sur les conditions de l'efficacité des statines, l'analyse a procédé plus avant dans le détail.
Auparavant, examinons ce que représente pour un patient selon son risque de décès cette réduction de 10% (et son intervalle de confiance). Dans le tableau IV la réduction est appliquée à trois patients dont les risques sont faibles si la durée d'observation est longue. En effet les chiffres du tableau sont indépendants de la durée d'observation.

Tableau IV

risque de décès du patient	1,00%	0,50%	0,10%
bénéfice moyen prédit pour ce patient	0,099%	0,050%	0,010%
bénéfice maximum prédit pour ce patient	0,128%	0,064%	0,013%
bénéfice minimum prédit pour ce patient	0,070%	0,035%	0,007%

En pratique, pour évaluer les bénéfices (réduction absolue du risque de décès), il faut ajouter le paramètre durée : un risque de décès de 0,5% et un bénéfice de 0,06% n'ont pas le même poids sur un an ou sur dix ans. Ajoutons que pour plusieurs raisons la justesse des valeurs prédites dans ce tableau diminue avec la durée envisagée (outre que l'estimation de l'efficacité repose sur une base de temps limitée, la prédiction ne tient pas compte de l'évolution de facteurs endogènes comme le risque compétitif et les traitements des accidents non immédiatement létaux et de facteurs exogènes comme l'observance).

➢ Par produitxdose

Là encore les risques relatifs et leurs intervalles de confiance sont obtenus en supposant un effet aléatoire. Le tableau V fournit le résumé de ces résultats. Les combinaisons produitxdose dont la borne supérieure du risque relatif est inférieure à 1 sont marquées en bleu.

Tableau V

		RR effet aléatoire		
statine	**mg/j**	**RR**	**BI**	**BS**
atorvastatine	10	0,87	0,75	1,01
atorvastatine	20	0,78	0,20	3,11
atorvastatine	40	0,74	0,32	1,72
atorvastatine	80	1,00	0,86	1,18
fluvastatine	40	0,80	0,35	1,82
fluvastatine	80	0,69	0,47	1,00
pravastatine	10	0,72	0,30	1,73
pravastatine	20	0,82	0,61	1,11
pravastatine	40	0,90	0,85	0,97
rosuvastatine	10	0,98	0,92	1,05
rosuvastatine	20	0,80	0,67	0,96
rosuvastatine	40	2,01	0,03	146,99
simvastatine	10	0,56	0,01	24,82
simvastatine	20	0,91	0,16	5,03
simvastatine	40	0,88	0,82	0,94
simvastatine	80	0,90	0,60	1,35

Donc seules trois combinaisons ressortent selon cette approche. Le passage à l'effet aléatoire a fait disparaître la significativité pour atorvastatine 40 mg alors que le risque relatif "moyen" de l'atorvastatine avec un effet fixe est inférieur à 1 (RR = 0,86, p = 0,017). L'inverse est observé pour la rosuvastatine : le risque relatif "moyen" avec l'effet aléatoire n'est pas significativement différent de 1 (p = 0,28). Dans ce dernier cas l'explication vient probablement d'une hétérogénéité entre les essais. Avec l'effet fixe le p-hétérogénéité pour les essais de rosuvastatine est à la limite de la significativité (p = 0,14). Le Tau 2 = 0,00396. Dans le premier cas l'explication est aussi à chercher du côté de l'hétérogénéité entre les effets des différentes doses testées : avec le modèle à effet fixe, le p-hétérogénéité entre les quatre doses d'atorvastatine plus le mode ajustement est à 0,047 et cette hétérogénéité disparaît lorsque la dose 80 mg est exclue (RR = 1,004). Mais la cause première est sans doute la faible robustesse de l'information pour l'atorvastatine 40 mg : 554 patients et 97 décès.

3.5 Résultat par statine

Le tableau VI ci-dessous résume le contenu informatif par statine des données analysées. L'efficacité de la pravastatine est la mieux documentée, tant en termes de la taille de la population étudiées (nombre de patients inclus : 58864) qu'en termes de nombre d'événements (décès) observés (4071). La moins étudiée est la fluvastatine. Quant à la lovastatine, elle n'est pas disponible en France.

Tableau VI

	nombres totaux dans les essais cliniques	
	patients	événements
atorvastatine	26058	1407
fluvastatine	8165	414
lovastatine	17562	220
pravastatine	58864	4071
rosuvastatine	28428	3234
simvastatine	31180	3413

Après regroupement des essais par statine (figures 10), le risque relatif est hétérogène (modèle à effet fixe, p-hétérogénéité = 0,099). L'hétérogénéité qualifiée par le p-hétérogénéité diminue (mais la puissance du test aussi). Figures 10, 11A à 13 A: effet fixe. Figures 14A et 15A : effet aléatoire. Elle persiste si l'on exclut la lovastatine (p-hétérogénéité = 0,085) et disparaît si l'on exclut la rosuvastatine (p-hétérogénéité = 0,86) ou seulement l'essai GISSI-HF (figures 11A à 15A). Elle disparaît également si la méta-analyse de tous les essais est réalisée avec un modèle à effet aléatoire (figure 14A).

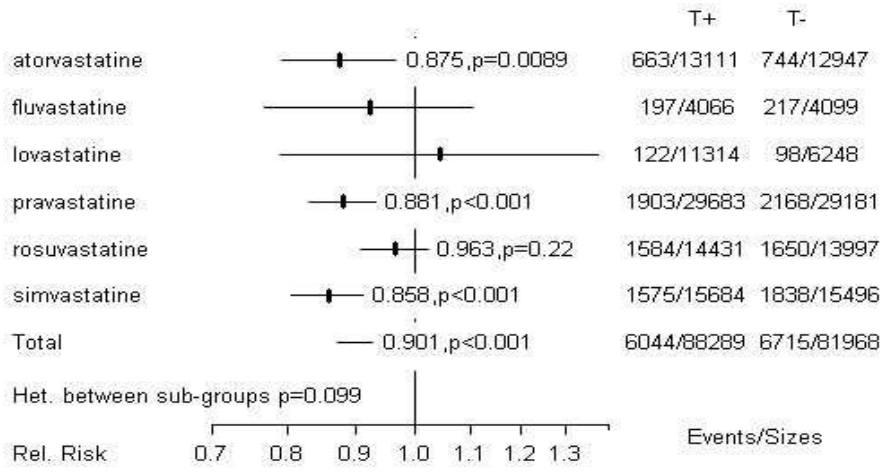


Figure 10 : tous les essais

3.6 Les situations pathologiques

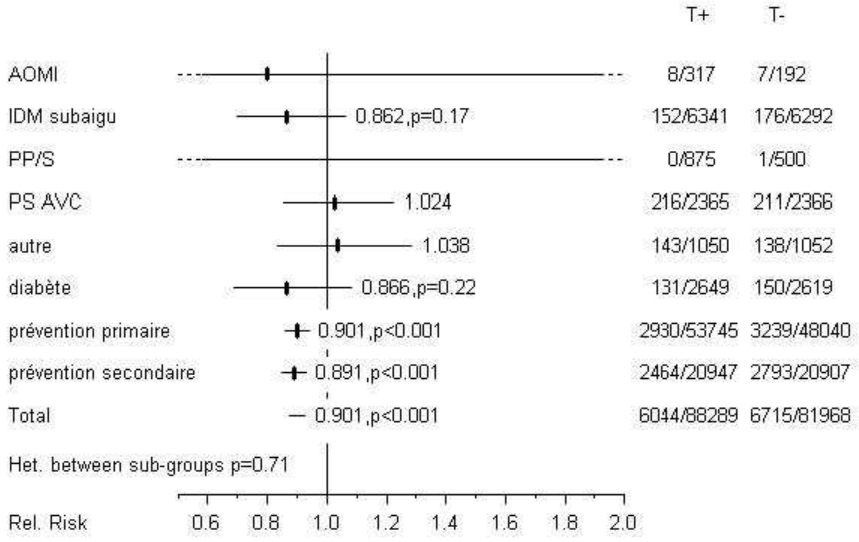


Figure 22 : ensemble des 91 essais classés par situation pathologique. Légende : PP : prévention primaire ; PS : prévention secondaire ; AOMI : artériopathie des membres inférieurs ; IDM : infarctus du myocarde ; PP:S : mélange de PP et de PS

Il n'apparaît pas de différence notable entre les situations pathologiques quant à l'efficacité des statines pour prévenir le décès lorsque cette efficacité est exprimée par le risque relatif (figures 22 et 23A). L'hétérogénéité n'est pas significative. Les risques relatifs pour les préventions primaire et secondaire sont très proches.
L'exclusion des essais comme GISSI-HF dont les patients présentaient des situations pathologiques particulières [c] ne modifie qu'à la marge le risque relatif global : moins de 2% (figure 23A). Bien sûr, il convient de garder en mémoire la difficulté d'attribuer un essai à une situation pathologique donnée. Par exemple des diabétiques ont été inclus dans des essais de prévention primaire.

3.7 Événements cardiovasculaires

Les résultats globaux sont illustrés figure 24, 25A et 26A.

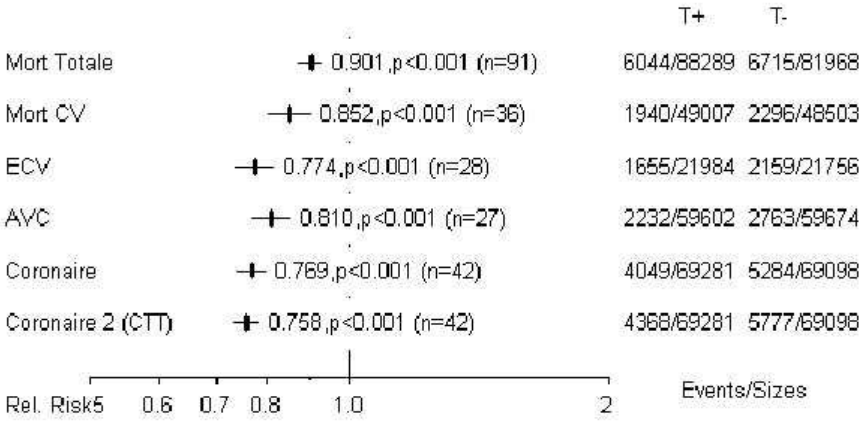


Figure 24 : les événements cardiovasculaires (la mortalité cardiovasculaire – mort CV – n'a pas été retenue dans les événements à explorer dans le protocole en raison de l'incertitude sur la qualité des renseignements fournis dans les publications)

[c] GISSI-HF : insuffisants cardiaques ; ALERT : greffés rénaux, Patti-ARMYDA-3 : pontage coronarien

Avec le modèle à effet fixe les hétérogénéités pour chaque critère après regroupement par statine sont significatives : mort CV, p-hétérogénéité = 0,014 ; ECV : p-hétérogénéité = 0,020 ; AVC : p-hétérogénéité = 0,007 ; coronaire : p-hétérogénéité < 0,001. La fiabilité toute relative du recueil et de la documentation est peut-être l'explication des ces hétérogénéité.

Lorsque sont substitués les 812 événements coronariens de la mise à jour du CTT – coronaire 2 (CTT) dans les figures – (concernant 13 essais [d]), le risque relatif commun devient 0,758 (CI95% : 0,731-0,786) avec un p-hétérogénéité < 0,001.
La réalité de l'effet n'est pas modifiée lorsque l'analyse se consacre sur les essais de grande taille ou de haut niveau de preuve (Figures 25A et 26A). Seules les grandeurs des efficacités changent.
Certaines méta-analyses ci-dessus conduisent à des hétérogénéités significatives (en rouge dans le tableau VII ci-dessous) avec le modèle à effet fixe. Le tableau ci-dessous compare les résultats obtenus avec un modèle à effet aléatoire (en bleu dans le tableau) : les hétérogénéités statistiquement significatives disparaissent.

Tableau VII

événements	RR	[-	-]	p.ass	p.hét	essais	patients
Mort totale	0.901	0.872	0.930	<0.001	0.766	91	170257
	0.901	0.872	0.930	<0.001	0.766	91	170257
Mort CV	0.852	0.805	0.903	<0.001	0.384	36	97510
	0.841	0.788	0.897	<0.001	0.634	36	97510
ECV	0.774	0.734	0.817	<0.001	0.601	28	43740
	0.774	0.734	0.817	<0.001	0.601	28	43740
AVC	0.810	0.767	0.854	<0.001	**0.091**	27	119276
	0.842	0.773	0.916	<0.001	0.585	27	119276
Coronaire	0.769	0.739	0.799	<0.001	**0.009**	42	138379
	0.737	0.692	0.784	<0.001	0.703	42	138379
Coronaire 2 (CTT)	0.758	0.731	0.786	<0.001	**0.001**	42	138379
	0.728	0.681	0.778	<0.001	0.721	42	138379

3.8 Posologies et relation dose-effet

➢ Mortalité toute cause

Les résultats sont illustrés figures 27-31, 32A et 33A.

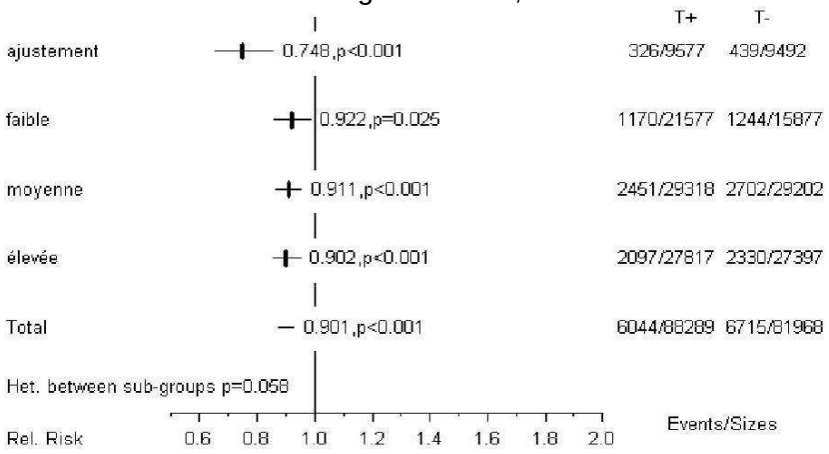


Figure 27 : regroupement selon la posologie

[d] le 14 ème essais pris en compte dans la méta-analyse sur données individuelles du CTT est l'essai Post-CABG que nous n'avons pas retenu car : 1) il compare deux intensité de traitement hypolipémiant ; 2) dans le groupe « agressi » la cholestyramine peut-être ajoutée à la statine.

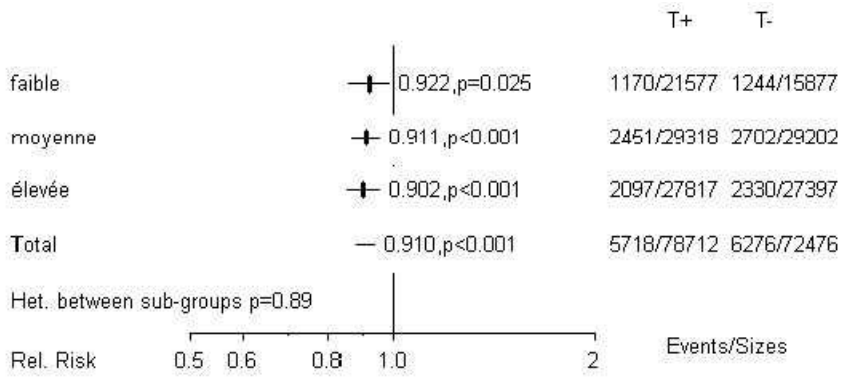


Figure 28 : regroupement selon la posologie sans le sous - groupe "ajustement"

Les équivalences de doses quotidiennes sont fondées sur la grille de Shalev et al [e]. L'hétérogénéité (toujours avec un modèle à effet fixe) est significative (figure 27). La significativité disparaît lorsque les essais avec ajustement sont exclus (p-hétérogénéité = 0,89) [figure 28]. Les résultats des essais avec ajustement de posologie se distinguent donc de ceux des essais à doses fixes. Le risque relatif est inférieur (0,75). La différence est notable puisque le risque relatif "moyen" est 0,91 pour les essais sans ajustement.
La signification de l'ajustement dans ces essais est assez large : l'augmentation (ou, moins souvent, la réduction de la dose quotidienne) obéissait à des protocoles assez rigides, avec souvent mais pas toujours la prise en compte de la valeur du marqueur lipidique.

Les figures 29 et 30 présentent les résultats par dose dans deux sous-groupes dans lesquels la comparaison des doses pourrait être plus sensible.

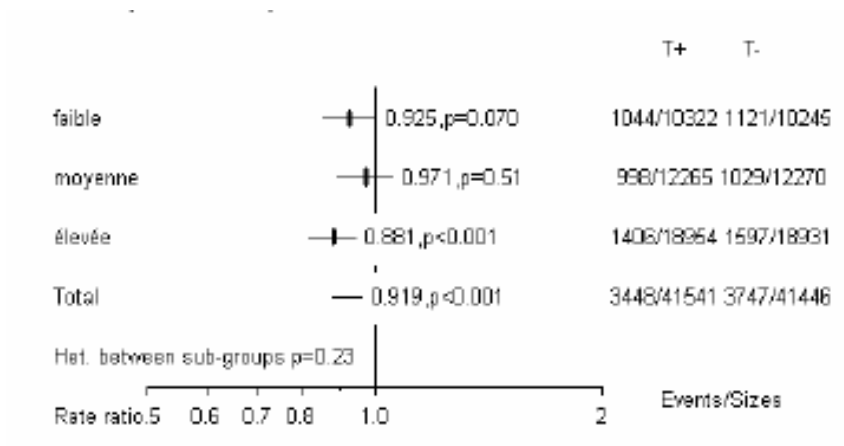


Figure 29 : par posologie (sans ajustement) pour les essais dont le NdP est supérieur à 3

[e] Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality; a population-based cohort study. Arch Intern Med 2009;169:260-8

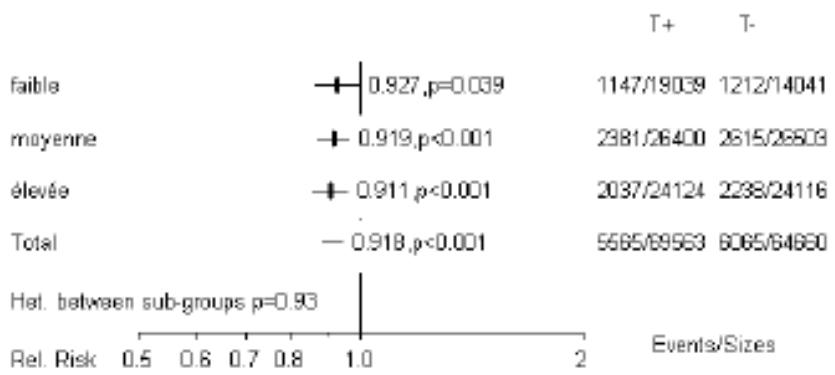


Figure 30 : par posologie (sans ajustement) pour les essais dont l'effectif total est supérieur à 2000

On peut supposer que dans les essais dits avec "ajustement" les doses finales, quel que soit le schéma d'ajustement des doses, sont pour chacun des patients des doses élevées. Les figures 32A et 33A représentent les mêmes analyses mais après regroupement des posologies "élevées" et "ajustement". En référence aux labels des sous-groupes par posologie utilisés jusqu'ici, les labels deviennent : A = "élevées" + 'ajustement" ; B = "moyenne" ; C = "faible".
Il ressort de ces diverses analyses que si une dessine, elle ne peut être démontrée avec les données disponibles et la méthode utilisée.

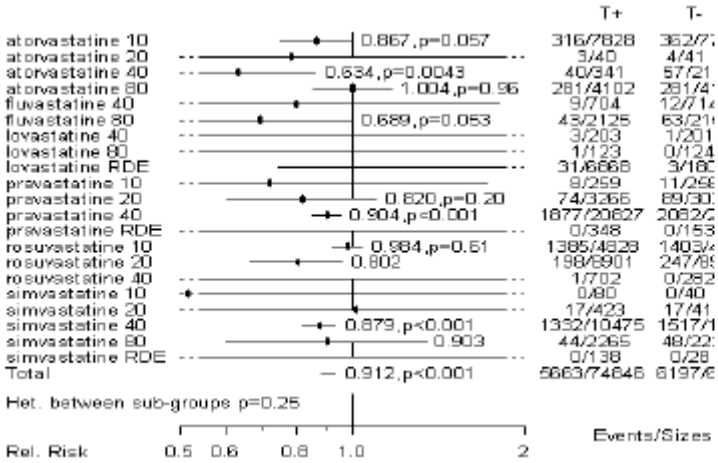


Figure 31 : les essais avec ajustement exclus

La figure 31 représente les résultats de la méta-analyse regroupant les essais par combinaison dosexproduit en excluant les essais avec ajustement. Le p - hétérogénéité n'est pas significatif (0,25). On ne voit pas se dégager de relation dose effet "globale". La conclusion pourrait être différente si l'on ne considère que les essais de l'atorvastatine à doses inférieures à 80 mg ou ceux de la rosuvastatine ou de la fluvastatine. Mais cette apparente croissance de l'efficacité avec la dose pour ces statines est contredite par la relation apparente inverse avec la pravastatine. Donc, pour les essais à dose fixe, aucune relation dose - effet stable sur la mortalité n'est apparue.

➢ Événements cardiovasculaires

De nombreuses analyses ont été réalisées sur les critères « évènements cardiovasculaires » à la recherche d'une relation dose - effet. Nous avons sélectionné ci - dessous (Figure 34, 35A à 42A) des résultats qui traduisent au mieux la figure d'ensemble. Quelle que soit la configuration, aucune relation dose - effet selon la forme attendue (croissance de l'efficacité avec la dose) n'apparaît. Le seul p - hétérogénéité significatif (p = 0,045) concerne les événements cardiovasculaires (ECV) et posologie sans le sous - groupe "ajustement" pour les essais d'effectif supérieur à 2000 (avec le modèle à effet aléatoire p - hétérogénéité = 0,27). Or la relation observée est en cloche, avec une

plus grande efficacité apparente pour la posologie moyenne. Pour les événements spécifiques, les figures 35A à 42A ne montrent aucune relation (à l'exclus du cas de la mortalité cardiovasculaire qui sera traitée à part ci - dessous) pour les AVC ou les accidents coronariens.

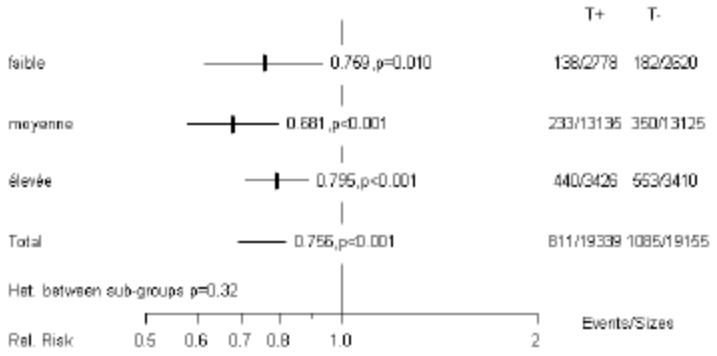


Figure 34 : événements cardiovasculaires (ECV) et posologie sans le sous-groupe "ajustement"

➢ Le cas de la mortalité cardiovasculaire

Enfin il faut signaler le cas de la mortalité cardiovasculaire (figure 43, 44A à 48A). En raison du faible nombre de rapports d'essai renseignant cet événement et la très médiocre qualité des renseignements le concernant lorsqu'ils étaient présents, ce critère avait été écarté. L'exploration de la relation dose-effet l'a cependant pris en compte par soucis de complétude. C'est la seule exploration qui conduit à une telle relation, quel que soit le découpage des essais (NdP supérieur à 3, effectif supérieur à 2000) ou la définition de la gamme posologique. Avec pour message une plus grande efficacité des posologies élevées par rapport aux posologies faibles (RR respectif, modèle à effet fixe : 0,842 et 0,795 après exclusion des essais avec « ajustement »). Les limites de ce constat dues à la médiocre qualité des données analysées sont cependant ^trop grandes pour qu'on en tienne compte. En outre il n'est pas cohérent avec les résultats de l'exploration de la relation dose-effet sur les évènements spécifiques (voir ci-dessus), pour lesquels d'ailleurs la qualité des renseignements fournis est pareillement loin d'être optimale. Enfin, lorsque les essais avec ajustement sont exclus, l'hétérogénéité disparaît avec le modèle à effet aléatoire. Elle persiste lorsque ces essais sont conservés (p = 0,0094 ou 0,0093 selon la classification des posologies).

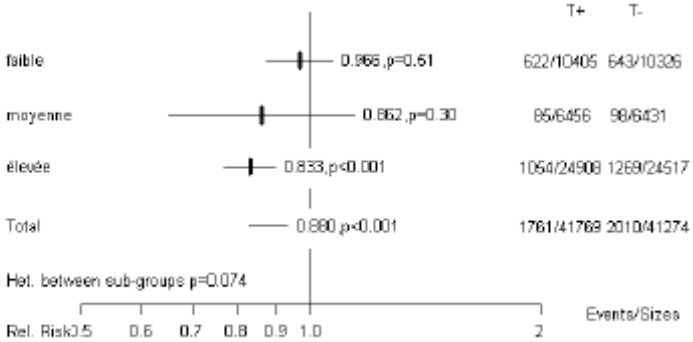


Figure 43 : mortalité cardiovasculaire et posologie sans le sous-groupe "ajustement" (avec le modèle à effet aléatoire le p-hétérogénéité = 0,28)

4 Dicussion

4.1 Mises en perspective avec les méta-analyses publiées

Le tableau de la page suivante résumé les méta-analyses publiées à ce jour [f]. Leurs objectifs et les populations d'essais considérées différent passablement, de même que l'attention portée à la qualité des essais considérés. Les essais les plus récents – comme JUPITER – ne sont évidemment pas prise en compte, sauf dans la dernière méta-analyse publiée en 2009 (Burghts, 2009).
En dépit de ces différences les résultats de toutes ces méta-analyses sont qualitativement cohérentes. Seuls différent les estimations des quantités d'effet, ce qui s'explique évidemment par les différences de populations d'essais concernées. En comparant les plus anciennes méta-analyses qui ont exploré la mortalité toutes causes trouvent des risques relatifs proches de 0,90, significatifs ou non selon le nombre d'essais, de patients et d'événement pris en compte.
La méta-analyse incluse dans ce rapport a moins sélectionné les essais que les autres, incluant même de petits essais, des essais de faible durée et des essais dont les objectifs n'étaient pas la morbi-mortalité. Néanmoins, ses résultats restent cohérents et surtout l'absence.
Notons qu'aucune des méta-analyses publiées n'explorent directement la relation dose-effet sur les critères clinique.

4.2 Rôle de l'estimation du modèle d'effet dans l'interprétation des résultats de la méta - analyse

Le constat d'un modèle d'effet linéaire multiplicatif a autorisé :

- La mise en perspective des essais de statines différentes réalisés avec des populations étudiées différentes (dont indications différentes) puisque le risque relatif est indépendant du risque sans traitement de l'événement d'intérêt. •
- Et donc l'exploration de l'effet classe et de la relation dose effet.

4.3 Les populations étudiées

Les populations étudiées (incluses dans les 91 essais) sont très diverses. Plutôt que de rapporter les moyennes d'âge, les pourcentages d'homme et de femmes, les moyennes et variance des valeurs des facteurs de risque biologiques, les pourcentages de fumeurs, etc., ce qui conduirait a un tableau ininterprétable , il nous a paru plus judicieux de caractériser ces populations par leur risque de décès spontané annualisé. La distribution de ces risques apparaît figure 49A. La médiane est à 0,8%. 42% des populations étudiées ont un risque de décès annuel inferieur à 0,5% et 9% un risque superieur à 15%. Il s'agit donc d'un spectre assez large de risque.

4.4 Limitations

➢ De l'approche

Comme toutes les méta-analyses sur données résumées, ce travail est sujet à des limitations incontournables, car liées à la technique :

- Les données résumées perdent de l'information

[f] Une méta-analyse sur données individuelles (MADI) ne concernant que la pravastatine n'a pas été prise en compte.

- Les analyses (en particulier celle destinées à rechercher des sous-groupes dont la réponse au traitement serait particulière) qu'elles permettent sont limitées en possibilité et leur puissance réduite.
- Les ajustements sur des covariables d'intérêt ne sont guère possibles.
- Les erreurs typographiques dans les tableaux ne sont pas détectables.
- Les événements cliniques ne peuvent pas évalués d'une manière homogène.

Néanmoins, dans le cas des statines, en raison du grand nombre d'essais, de patients et d'événements pris en compte une partie de ces limitations sont levées. Tant que des réceptacles centralisés des données individuelles des essais cliniques ne seront pas accessibles les méta-analyses sur données résumées seront la règle.

➢ De toute méta-analyse

Le biais de publication est difficile à éviter. Cependant, le parti pris de réduire la sélection des essais a certainement limité ce risque. S'il existe, il concerne les essais de petite taille, de courte durée destinés à évaluer un effet biologique. Or nous avons vu que ces essais avaient une influence négligeable sur le résultat final. Un oubli d'un grand nombre de ces essais ne changerait pas grand-chose.
Les tests d'hétérogénéité dont on a attendu de précieux renseignement (en particulier pour la relation dose-effet) sont peu puissants lorsque les essais ou les catégories sont peu nombreuses. Nous avons tenu compte de cette limitation en prenant un seuil de significativité à 10%.
Comme dans toute méta-analyse des analyses en sous-groupes ont été réalisées. En dehors des contrastes attendus (année de publication, taille des essais, niveau de preuve), ces analyses sont négatives ce qui evite d'en discuter la validité, toujours discutable.

➢ Du cas statine

Les deux limitations spécifiques au cas statine sont :

- • La validité discutable des diagnostics des événements cliniques. Nous avons discuté ce point qui a été une des justifications du choix de la mortalité toutes causes des justifications du choix de la mortalité toutes causes comme critère primaire.
- L'extraordinaire variabilité de l'information disponible d'une statine à l'autre et la grande différence de qualité des essais. Les statines les « mieux connues » prennent le pas sur les autres alors même qu'il existe vraisemblablement un effet classe.
- L'absence d'essais de grande taille comparant plusieurs doses de la même substance.

4.5 Des résultats

➢ La réduction du risque de décès toutes cause

Comme on l'a dit plus haut l'ensemble des résultats obtenus sont cohérents avec ce que l'on sait déjà de part les autres méta-analyses publiées. Mais reste que le poids de preuve de la réduction de la mortalité toutes causes est bien supérieur à ceux des résultats (RR) concernant les divers événements cardiovasculaires.
Ce décalage ne pourrait être balayé que par une ré-analyse des données individuelles des 91 essais. Enfin on peut s'étonner de la faiblesse du gain individuel en termes de probabilité de décès (tableau X). Les statines n'auraient-elles qu'un intérêt collectif, de santé publique ?

➢ L'absence de relation dose-effet (RDE) sur la mortalité toute cause

D'abord rappelons qu'il n'a pas été non plus observé de RDE sur les événements cardiovasculaire, le cas de la mortalité cardiovasculaire méritant un examen à part. et soulignons que la méthode utilisée n'est pas très sensible mais que c'est la seule possible avec les données accessibles. L'absence de RDE constatée sur la mortalité peut bien sur être attribuée à la faible sensibilité de la méthode.
Mais cette relative insensibilité provient essentiellement, pour ne pas dire exclusivement, de la faible puissance du test statistique. Or l'examen des graphiques ne montre pas de différence notable entre les risques relatifs de chaque "posologie" hiérarchisables dans le sens d'un accroissement de l'efficacité avec la dose. Donc si la RDE existe, la plupart des posologies utilisées dans les essais et recommandées par la pratique se situeraient au plateau de cette relation, justifiant alors l'usage de posologies "faibles" parmi celles proposées.
Une autre cause à envisager pour expliquer ce constat, tiendrait à la classification des posologies. Il est toujours délicat de placer sur la même échelle les doses de substance à la puissance pharmacologique L'essentiel du référentiel dans la grille de Shalev et al. Repose sur les effets biologiques. Or on s'attend à une corrélation entre effets biologiques des statines et effets cliniques (corrélation qui a été observée avec les événements cardiovasculaire dans plusieurs méta - analyses). Certes corrélation ne signifie pas relation causale. Néanmoins cette grille repose sur nos connaissances actuelles et il semble difficile d'en proposer une très différente.
Enfin il faut souligner que l'approche utilisée n'est pas l'approche de choix pour évaluer la RDE de n'importe quelle thérapeutique. Il aurait fallu conduire des essais avec au moins trois doses différentes (et un groupe placebo) avec une puissance statistique suffisante pour le critère clinique de choix. Ce n'est donc qu'un pis - aller dont le seul mérite est de "faire" le mieux possible avec ce dont on dispose.
Au total, l'exploration de la relation dose - effet se solde par un constat, l'absence de preuve d'une telle relation qui d'une part n'est pas la preuve de l'absence, et d'autre part s'explique mal. La première hypothèse, non dénuée de fondement, est que les effets sur les lipides qui son dose - dépendants aux doses utilisées dans les essais ne déterminent pas seuls l'effet de prévention du décès. Une autre est que, à mesure que la dose augmente, l'effet sur les décès cardiovasculaires augmente mais cette augmentation est compensée par un accroissement des effets indésirables létaux qui résulteraient d'un mécanisme biologique voisin.
La RDE observée pour la mortalité cardiovasculaire est alors troublante. Elle n'est pas cohérente avec les autres résultats obtenus dans ce travail. Mais comme nous l'avons dit plus haut, c'est sans doute du côté de la qualité du critère qu'il faut chercher l'explication de ce constat paradoxal.
La position particulière des essais avec "ajustement" a été soulignée et discutée. L'imprécision de ce terme est grande et le point commun à tous ces essais est l'augmentation des doses à partir d'une dose faible. L'interprétation du constat d'une meilleure efficacité est délicate. Il pourrait s'agir d'un argument en faveur des doses élevées mais on peut remarquer que cette hypothèse n'est pas confortée lorsque posologies élevées et "ajustement" sont agrégés. Il pourrait aussi s'agir des effets d'une meilleure observance se traduisant par moins d'arrêt de traitement du fait d'une adaptation de la dose à chaque patient.

➢ L'effet classe

La suggestion d'un effet classe repose sur l'impossibilité de distinguer les statines entre elles quant à leur efficacité sur la mortalité toutes causes et l'unicité supposée (car non controuvée) de leurs mécanismes d'action biologiques. Comme rappelé plus haut, l'absence de preuve de différences n'est pas synonyme de l'absence de différence. Ce que l'on peut souligner cependant c'est bien que rien de consistant ne vient aujourd'hui infirmer l'assertion que les statines possèdent une efficacité non distinguable sur la mortalité toutes causes. Pour aller plus loin, une méta - analyse indirecte serait souhaitable.

5 Conclusions

Cette méta - analyse corrobore les résultats d'autres revues systématiques publiées sur ce sujet. En particulier elle confirme l'indépendance à ce niveau de précision du bénéfice (relatif) et de la situation pathologique et l'absence d'argument tirés des essais cliniques contre un effet classe. Elle apporte en outre la démonstration d'un bénéfice sur la mortalité toute cause. Les points saillants des résultats de cette démarche sont :

5.1 Les statines réduisent la mortalité toute cause

Comme un groupe, les statines réduisent la mortalité toute cause. La réduction est de 10% en valeur relative. En valeur absolue elle dépend du risque cardiovasculaire du patient : elle peut être très modeste mais elle devient notable chez les sujets à haut risque.

5.2 Les statines ont un effet de prévention cardiovasculaire globale

A côté de l'efficacité avérée sur la mortalité, et malgré les incertitudes qui pèsent sur la validité des diagnostics des évènements cardiovasculaires de tout type rapportés dans les publications des essais, les statines réduisent l'incidence des AVC, des événements cardiovasculaires de tout type rapportés dans les publications des essais, les statines réduisent l'incidence des AVC, des événements coronariens et des événements cardiovasculaires tout type confondu. Il est impossible de dire si l'effet sur la mortalité toute cause est partiellement spécifique ou s'il résulte des effets sur les événements cardiovasculaires.

5.3 A quelle dose ?

On ne peut pas mettre en évidence, dans la plage de doses pour laquelle nous disposons de données publiées, de relation dose - effet nette sur le critère mortalité totale (ni d'ailleurs sur les autres critères considérés dans cette analyse, sauf peut - être la mortalité cardiovasculaire qui pose un problème de qualité des données). Les explications possibles à ce constat alors que l'on s'attend à une telle relation [g] ne peuvent être explorées avec les données dont nous disposons.
Ces explications sont :

- la puissance faible des comparaisons
- les doses utilisées dans les essais sont proches du ou au plateau
- il existe une relation en cloche (alors que l'on attend une relation sigmoïde), les doses "élevées" étant porteuse d'une certaine part d'effet "négatif" par rapport aux doses "moyennes"

Ce qui est clair en tout état de cause est le non parallélisme entre les relations dose - effet sur les paramètres lipidiques plasmatiques et sur les critères cliniques.
Il convient de retenir que le mode "ajustement" de la posologie est plus efficace qu'une dose fixe. Ce caractère "ajustement" recouvre cependant des réalités contrastées. Il ne s'agit pas d'une approche que l'on qualifierait d "agressive" selon la terminologie actuelle mais plutôt une recherche de la dose maximum tolérée dans le cadre restreint des posologies recommandées.

[g] Cette relation existe certainement, même sur la mortalité toute cause ; le nier remettrait en question un des fondements de la pharmacologie et de la thérapeutique.

5.4 Effet classe ?

Vis - à - vis du critère mortalité toute cause, les statines aux doses qui furent les leurs dans les essais et qui sont à la disposition des médecins en France ne se distinguent guère. On pourrait donc parler, pour ce critère, d'effet classe. Aucun n'argument factuel contre un effet classe sur l'objet thérapeutique réduction de la mortalité toute cause ne peut être tiré de ces résultats.
Le seul élément de distinction entre les statines apparu dans cette analyse est l'existence ou non d'un risque relatif moyen pour la statine ou la combinaison dosexproduit significativement différent de 1 (pravastatine 40, rosuvastatine 20, simvastatine 40). Si l'on admet effet classe, cette distinction serait avant tout directement liée à la quantité d'information disponible dans chaque cas.

5.5 Situation pathologique ou risque cardiovasculaire ?

Aucune situation pathologique ne semble constituer un terrain privilégié pour l'efficacité des statines. Plus que la situation pathologique, c'est le niveau de risque cardiovasculaire qui détermine le bénéfice individuel et collectif. Cependant, l'insuffisance cardiaque peut-être considérée à part. sur le plan physiopathologique comme sur le plan des résultats analysés dans cette méta-analyse.

Méta - analyses publiées

Premier auteur	Année de publication	Particularités	Critère(s)	Résultats
Bucher	1999	13 essais statines dans le cadre d'une MA des médicaments et régimes hypolipémiants	Mort coronaire et mort totale	Pour les deux critères les statines réduisent l'incidence (RR = 0,66 et 0,75 respectivement)
Cheung	2003	Au moins 3 ans et 100 événements. 10 essais	Événements coronariens, AVC, mort totale, mortalité non - cardiovasculaire	Réduction de 27% des événements coronariens, de 18% des AVC, de 15% de la mortalité toute cause. Une différence entre les statines en ce qui concerne l'efficacité de prévention de l'AVC.
Corvol	2003	Prévention AVC avec les traitements hypolipémiants 15 essais statines	AVC	Réduction de 26%du risque d'AVC avec les statines
. Amarenco	2004	Prévention AVC. 27 essais	AVC	Réduction du risque d'AVC de 21%
CTT	2005	MADI prospective sur 14 essais (13 contre rien ou placebo, 1 contre traitement faible dose ; dans cet essai, les patients pouvaient recevoir de la clolestyramine si le cholestérol plasmatique ne diminuait pas "suffisamment")	Mort totale, mort coronarienne, événements coronariens majeurs, AVC	Mort totale : RR = 0,88 Événements coronariens : RR = 0,77 AVC : RR = 0,83 Événements cardiovasculaires majeurs : RR = 0,79
Lièvre	2006	Les "grands" essais : huit	Mort totale, mort coronarienne, événements coronariens	Efficacité significative (p<0,001) sur les trois critères. Pas d'hétérogénéité selon prévention primaire ou secondaire, haut risque
Paciaroni	2007	Prévention AVC (revue générale avec MA "partielle")	AVC	Il ne s'agit pas d'une véritable MA
Josan	2008	Statine "fort" » vs statine "faible". Sept essais	Mort totale, événements coronariens majeurs, événements cardiovasculaires majeurs, AVC	Mort totale : RR = 0,87 (NS) Événements coronariens majeurs : RR = 0,83 Évènements cardiovasculaires majeurs : RR = 0,80 AVC = 0,82
Mills	2008	Au moins 12 mois ; prévention primaire. 20 essais	totale (19 essais), IDM (17 essais), mort cardiovasculaire (18 essais), événements (17 essais) cardiovasculaires majeurs	Mort totale : RR = 0,87 (p = 0,03) Mort cardiovasculaire : RR = 0,89 IDM : RR = 0,77 Événements cardiovasculaires majeurs : RR = 0,85 AVC = 0,82

Premier auteur	Année de publication	Particularités	Critère(s)	Résultats
Zhou	2006	MA comparaisons indirectes (simvastatine, pravastatine, atorvastatine) ; huit essais contre placebo publiés entre 1980 et 2004	Mort totale, événements coronariens majeurs, événements cardiovasculaires majeurs, AVC	Pas de différence entre les statines étudiées
Ward (HTA - NHS)	2007	Prévention des événements coronariens ; MA+médico - économique	Événements coronariens	Les comparaisons contre placebo ou rien montre que les statines diminuent les risques de mort totale, d'accidents cardiovasculaires fatals ou non, d'événements coronariens, d'AVC non fatals. Il est impossible de différencier les statines pour leur efficacité vis - à - vis de ces critères. Les données analysées ne permettent pas de distinguer les entre les sous - groupes : prévention primaire et secondaire, hommes et femmes, etc.
CTT	2008	MADI. Diabétiques. Même base de données que CTT 2005	Événements cardiovasculaires majeurs, AVC, mort coronaire	Réduction de 21% du risque d'accident vasculaire majeur, du risque de mort coronaire et d'AVC. Efficacité du même ordre que chez les non diabétiques
Burghts	2009	MA des essais de prévention primaire et des essais comportant au moins 80% de sujets sans antécédents de maladie cardiovasculaire ou rapportant indépendamment les sous - groupes de prévention primaire. Au moins un an de suivi et 50 événements.	Mortalité toutes causes (9 essais), événements cardiovasculaires (9 essais), coronariens (8 essais)	Risque relatif pour la mortalité : 0,88. Pas d'hétérogénéité pour l'âge, le sexe, la mention d'un diabète

ANNEXE 1

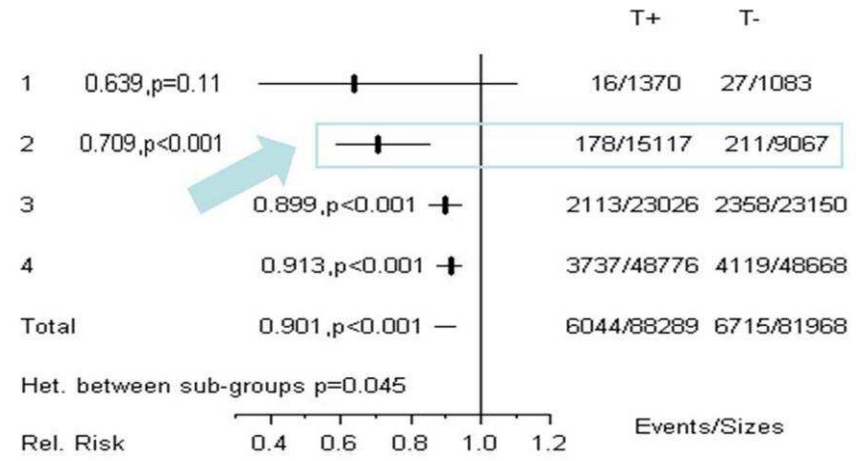


Figure 2A : selon le niveau de preuve (1 = biais probable ; 2 = essais exploratoires, à critères biologiques ; 3 = essai à critère(s) clinique(s) mais ouverts ou simple insu ; 4 : essais à critère(s) clinique(s), en double insu. Légende : T+/T - : groupes statine et contrôle ; les chiffres : nombre de décès/effectif.

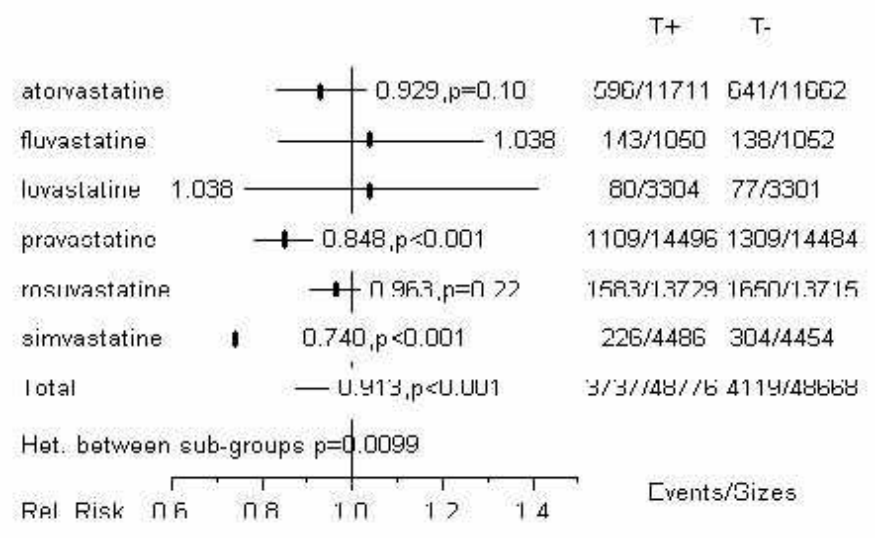


Figure 3A : pour le NDP = 4 (les "meilleurs" essais selon nos critères)

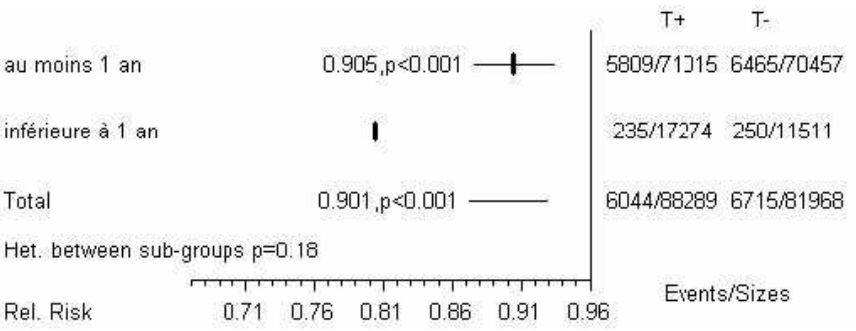


Figure 5A : selon la durée de l'essai

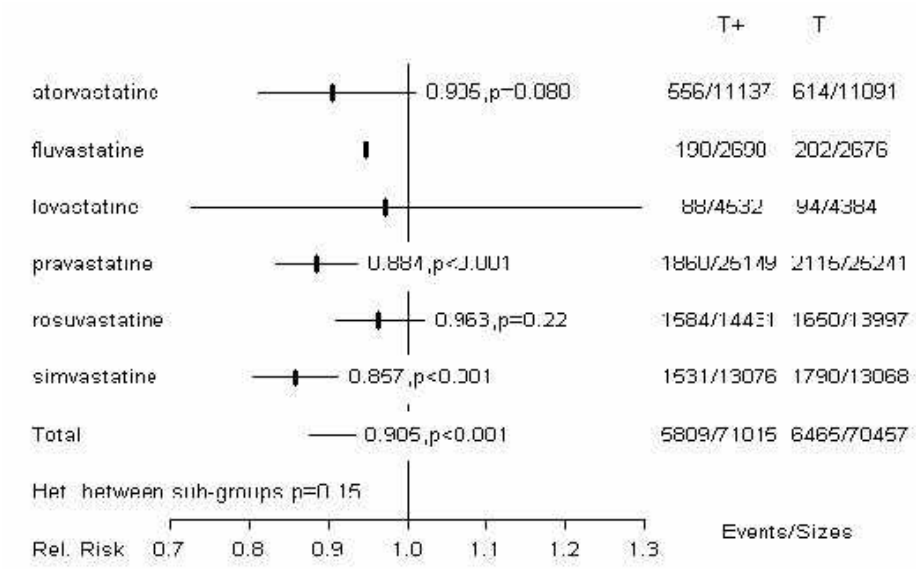


Figure 6A : durée supérieure à un an

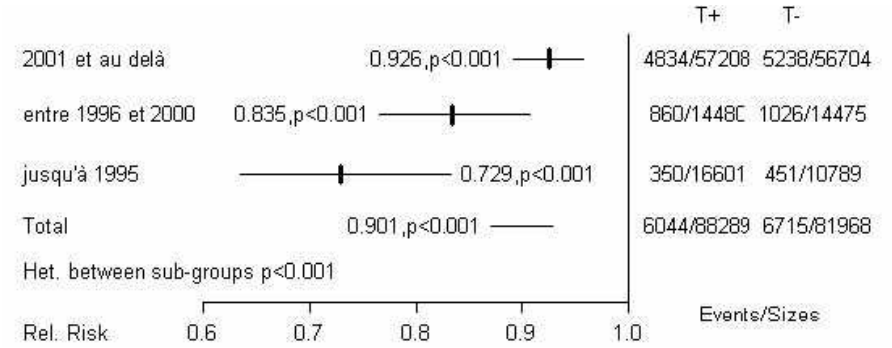


Figure 8A : publication en 2001 et au - delà

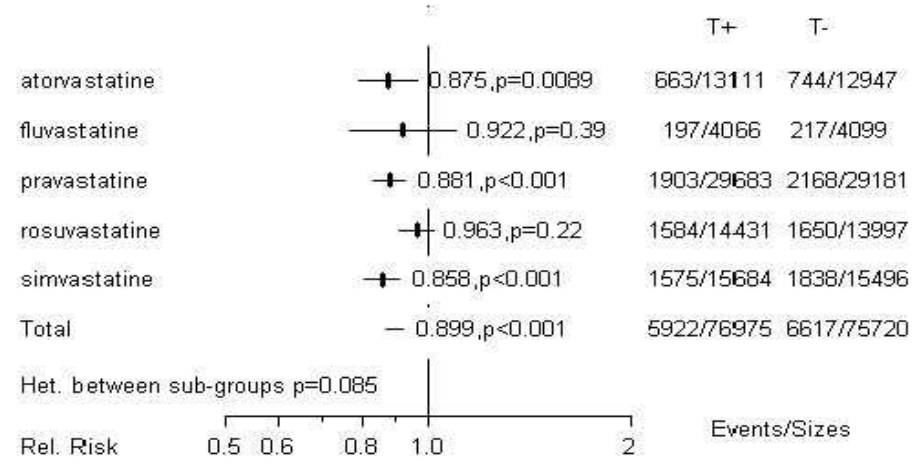


Figure 11A : les essais avec lovastatine exclus

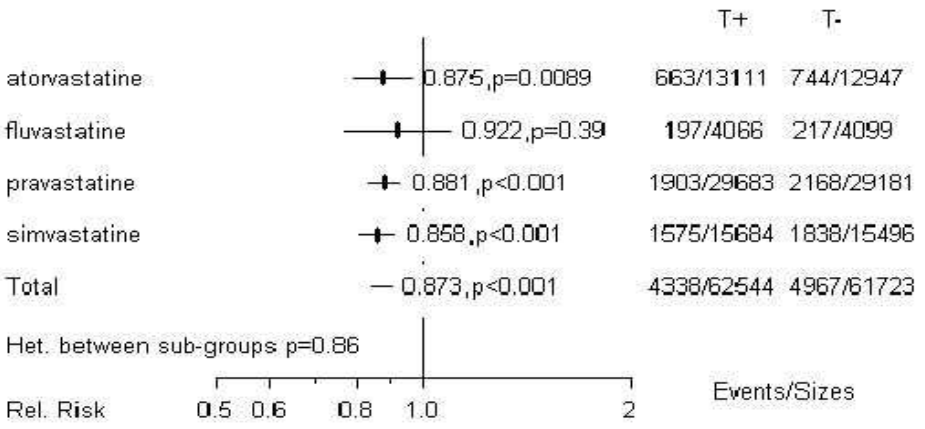


Figure 12A : essais avec lovastatine et rosuvastatine exclus

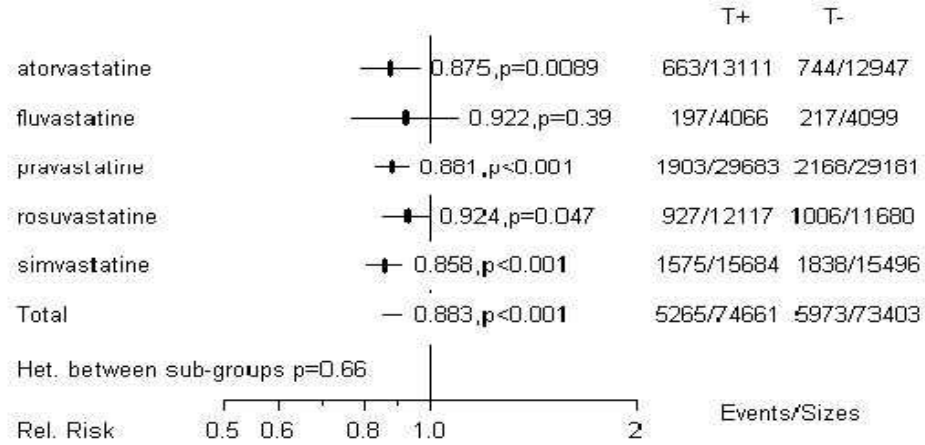


Figure 13A : essais avec la lovastatine et essai GISSI - HF (rosuvastatine 10 mg) exclux

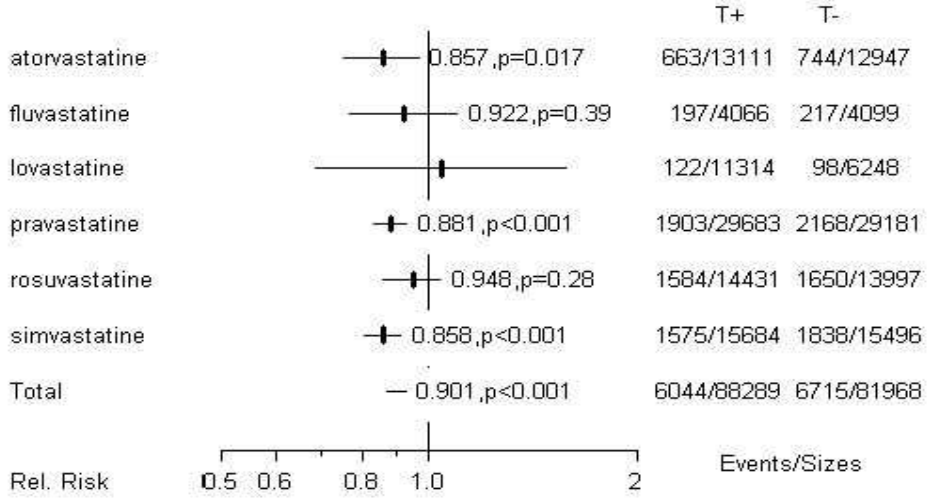


Figure 14A : tous les essais, modèle à effet aléatoire
(p - hétérogénéité = 0,77 ; Tau - 2 < 0,00000)

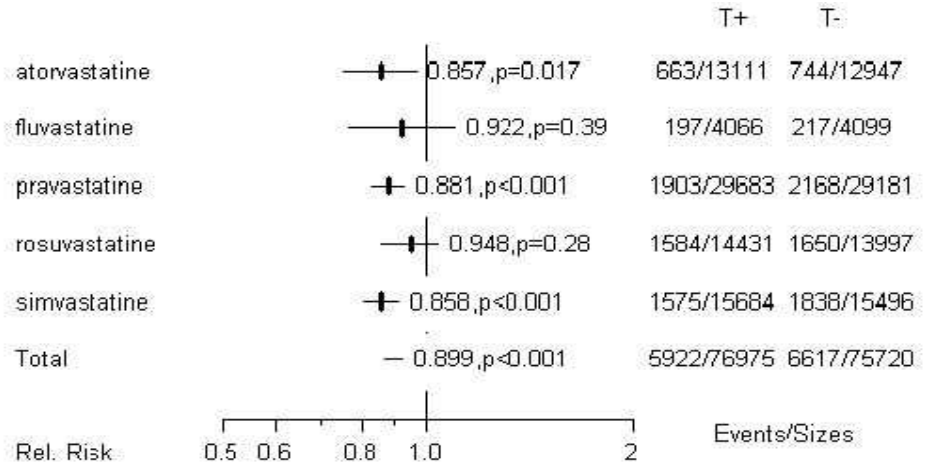


Figure 15A : les essais avec lovastatine et l'essai GISSI - HF exclus, modèle à effet aléatoire
(p - hétérogénéité = 0,80 ; Tau - 2 < 0,00000)

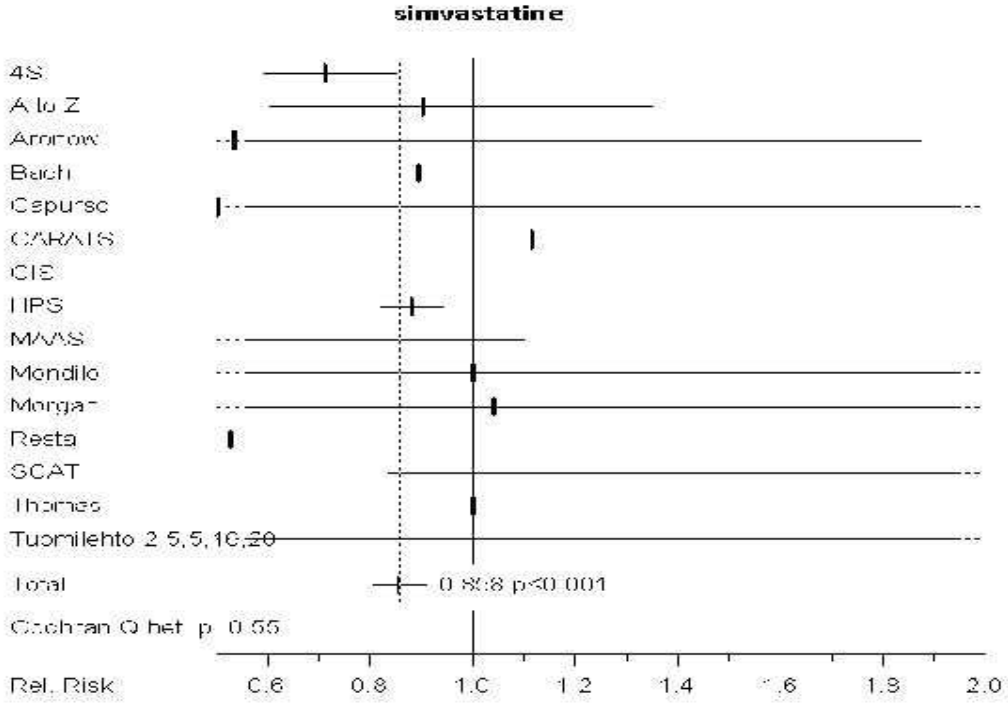


Figure 16A : essais simvastatine sur la MT (effet fixe)

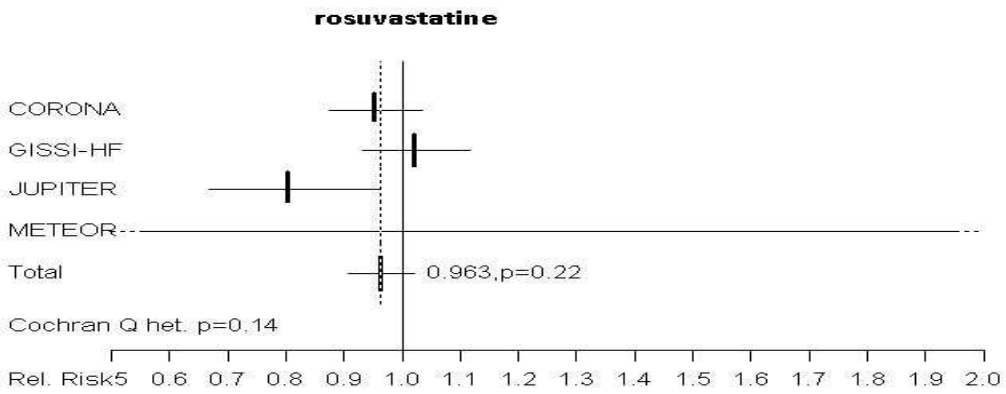


Figure 17A : essais rosuvastatine sur la MT (effet fixe)

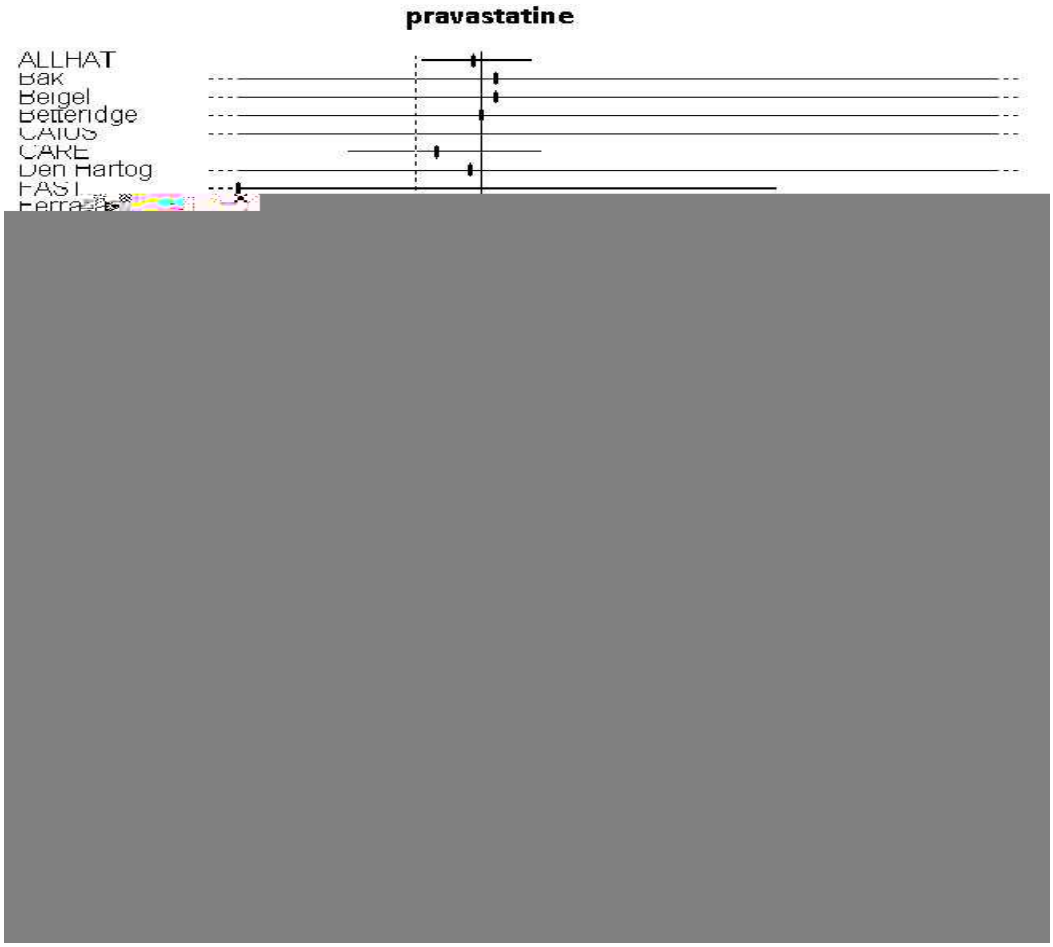


Figure 18A : essais pravastatine sur la MT (effet fixe)

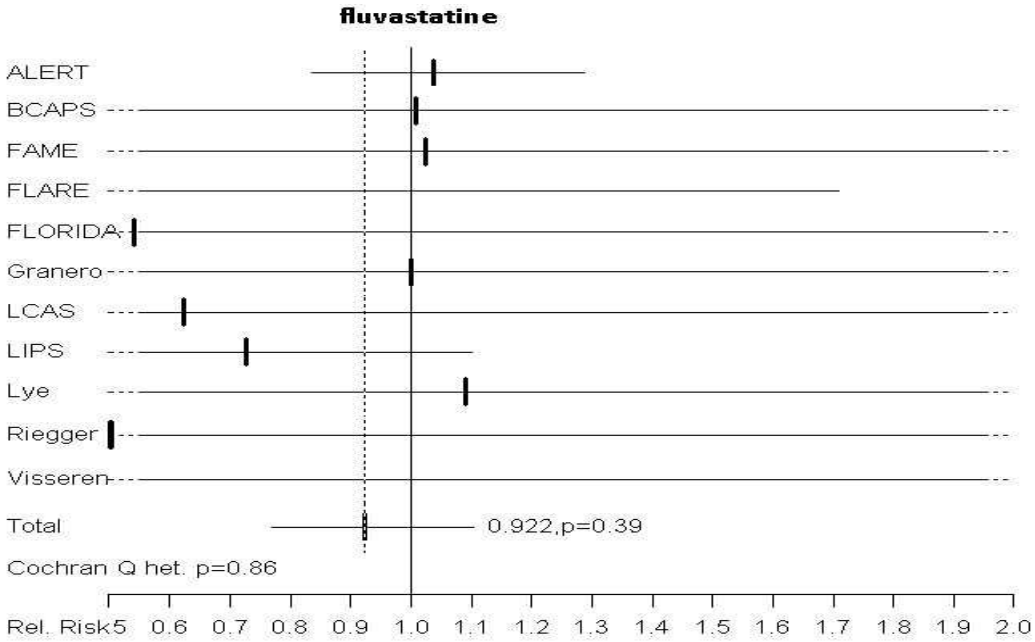


Figure 19A : essais fluvastatine sur la MT (effet fixe)

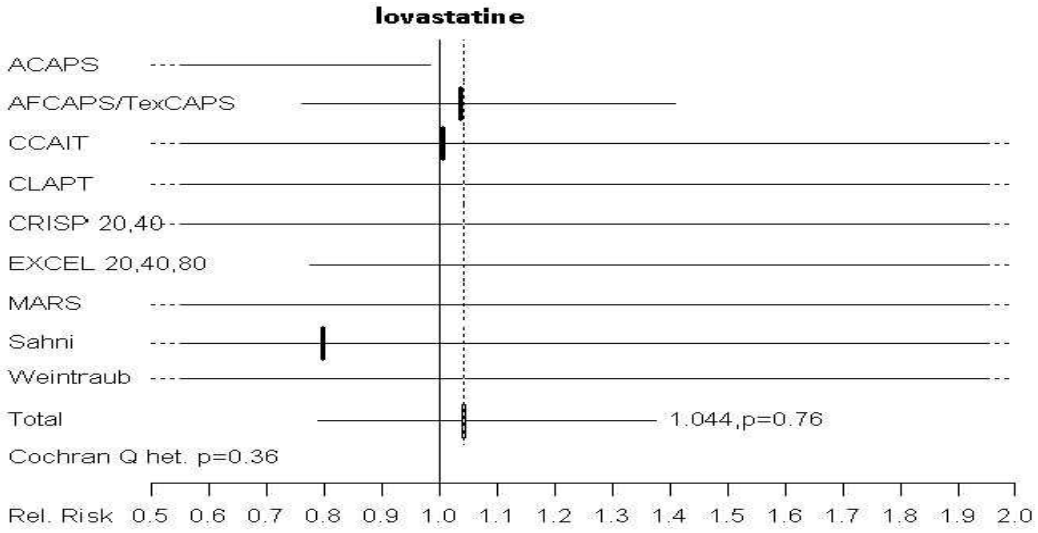


Figure 20A : essais fluvastatine sur la MT (effet fixe

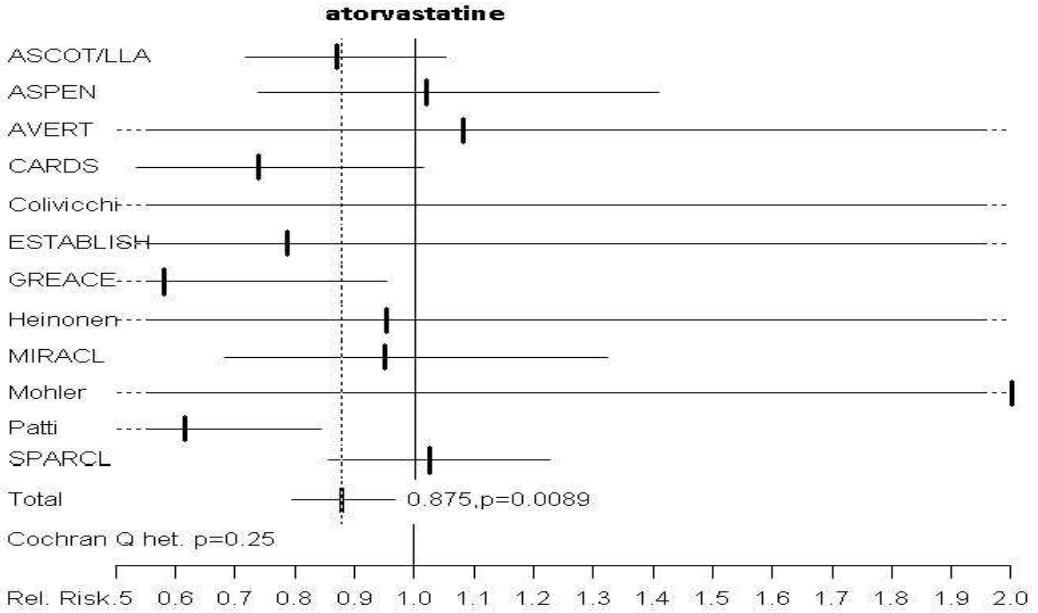


Figure 21A : essais atorvastatine sur la MT (effet fixe

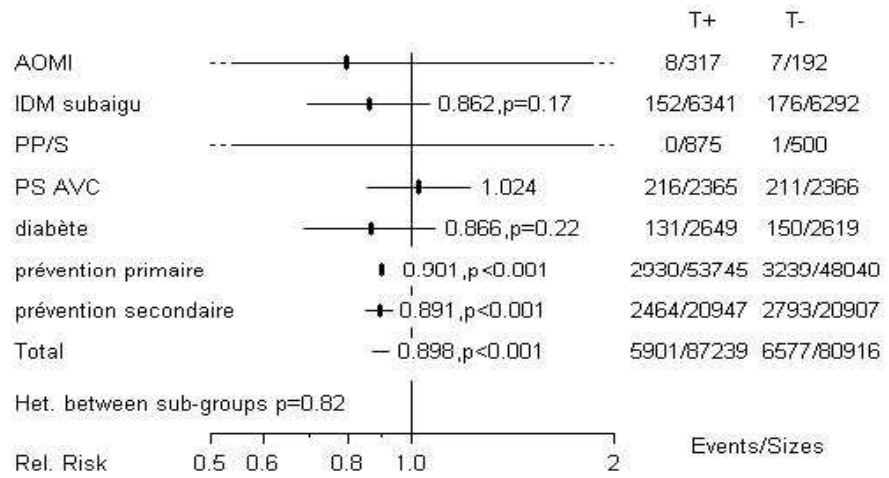


Figure 23A : essais dans des situations pathologiques particulières exclus (ALERT, GISSI - HF, Patti ARMYDA - 3, situation pathologique "autre")

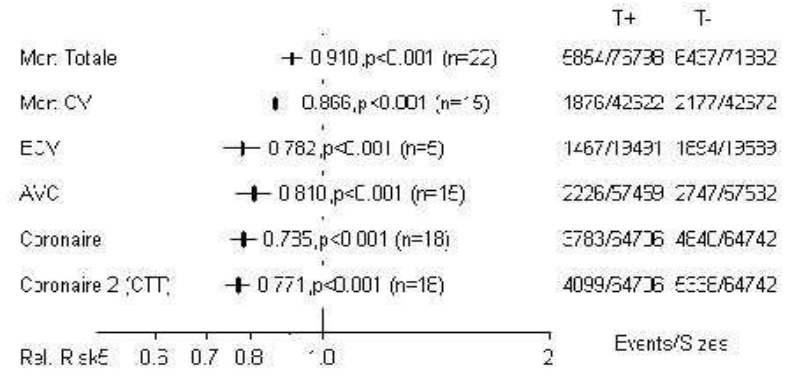


Figure 25A : les événements cardiovasculaires pour les essais d'effectif supérieur à 2000

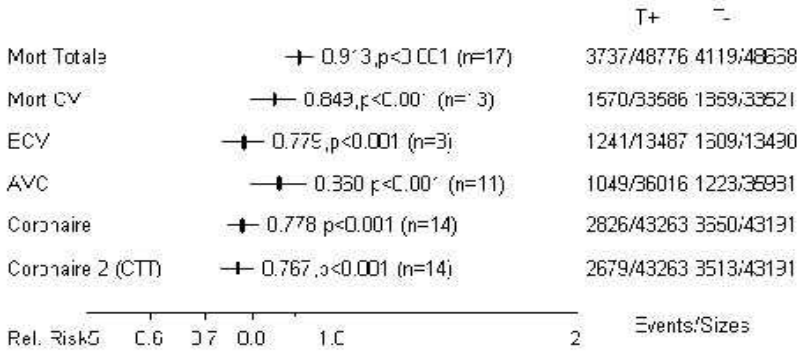


Figure 26A : les événements cardiovasculaires pour les essais dont le NdP est supérieur à 3

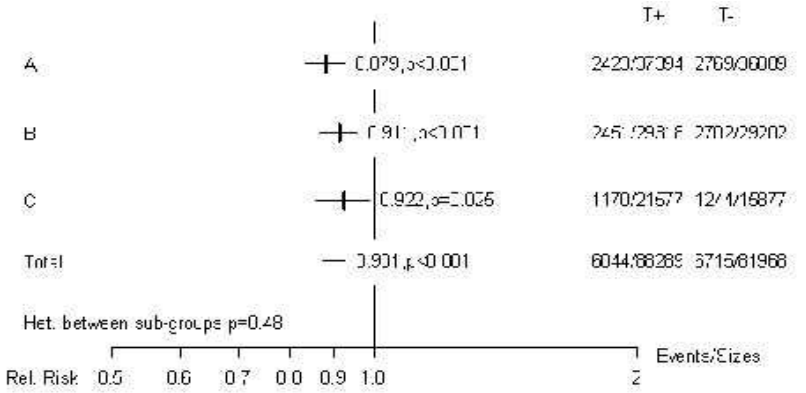


Figure 32A : MT par posologie A, B, C (A = "ajustement" + "élevées") pour les essais dont le NdP est supérieur à 3

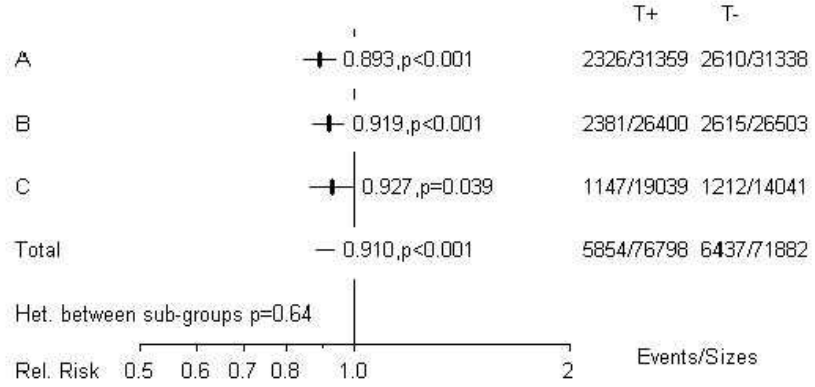


Figure 33A : MT par posologie A, B, C (A = "ajustement" + "élevées") pour les essais dont l'effectif total est supérieur à 2000

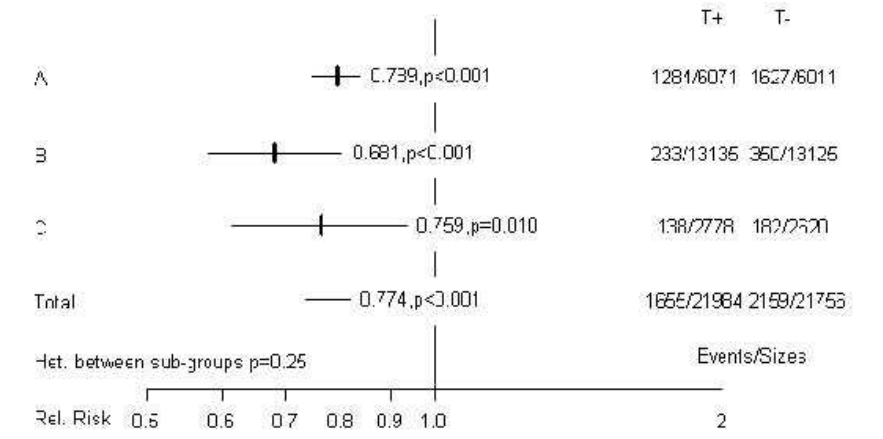


Figure 35A : événements cardiovasculaires (ECV) par posologie A, B, C

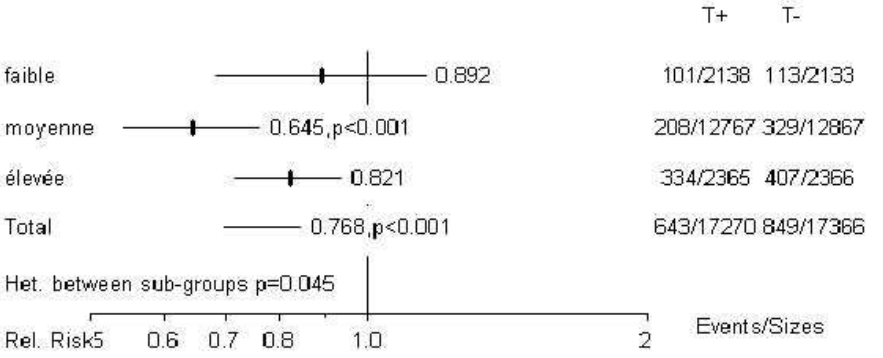


Figure 36A : événements cardiovasculaires (ECV) et posologie sans le sous - groupe "ajustement" pour les essais d'effectif supérieur à 2000 (avec le modèle à effet aléatoire
p - hétérogénéité = 0,27)

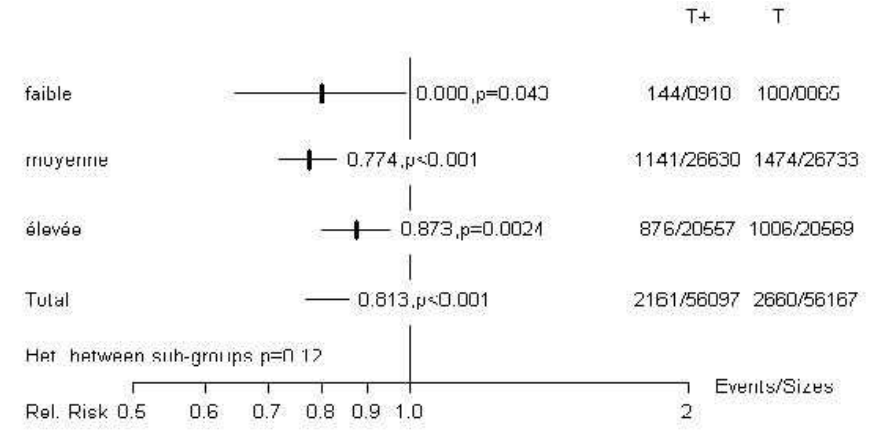


Figure 37A : AVC et posologie sans le sous - groupe "ajustement"

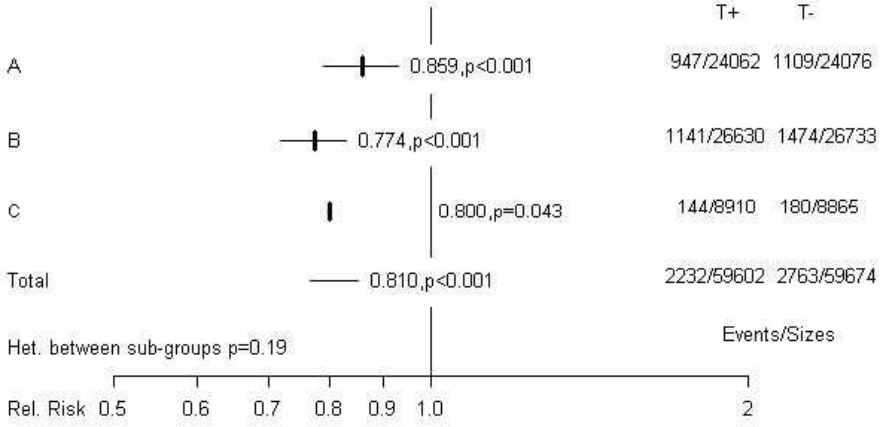


Figure 38A : AVC et posologie A, B, C

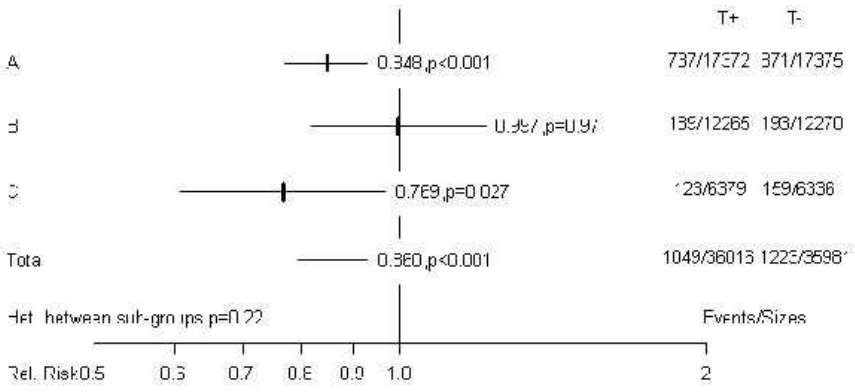


Figure 39A : AVC et posologie A, B, C pour les essais de NdP supérieur à 3

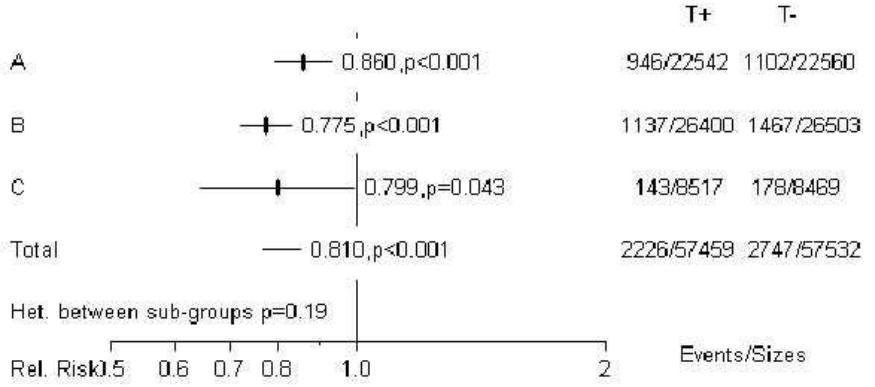


Figure 40A : AVC et posologie A, B, C pour les essais d'effectif supérieur à 2000

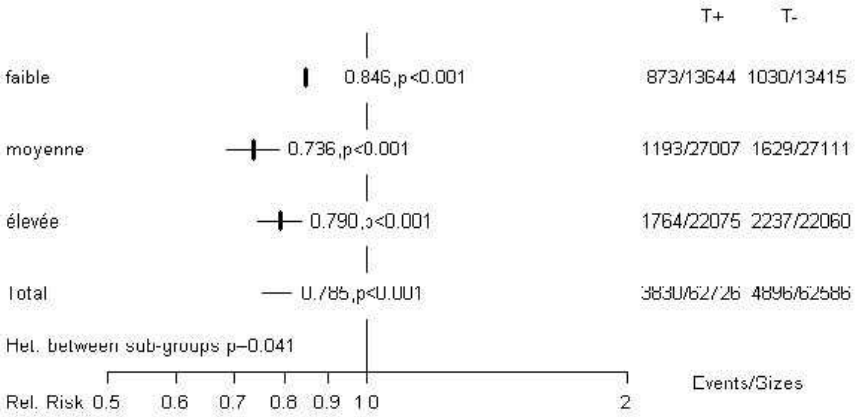


Figure 41A : événements coronariens (mise à jour avec les données du CTT, dit "coronaire 2 (CTT)" et posologie sans le sous - groupe "ajustement" (avec le modèle à effet aléatoire le p - hétérogénéité = 0,43)

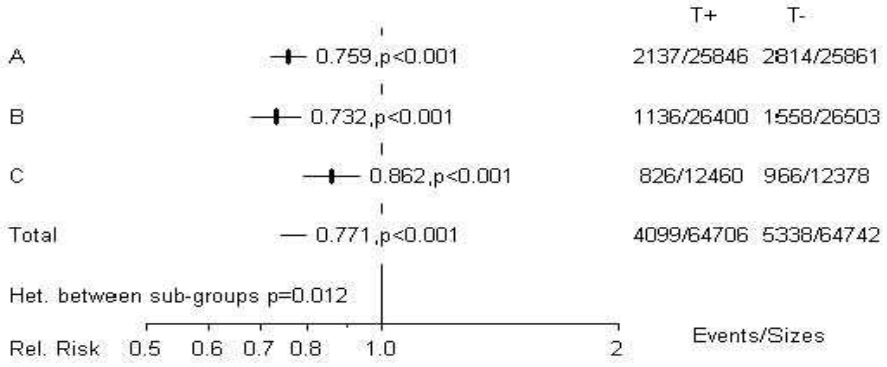


Figure 42A : événements coronariens (mise à jour avec les données du CTT, dit "coronaire 2 (CTT)" et posologie sans le sous - groupe "ajustement" pour les essais d'effectif supérieur à 2000 (avec le modèle à effet aléatoire le p - hétérogénéité = 0,43)

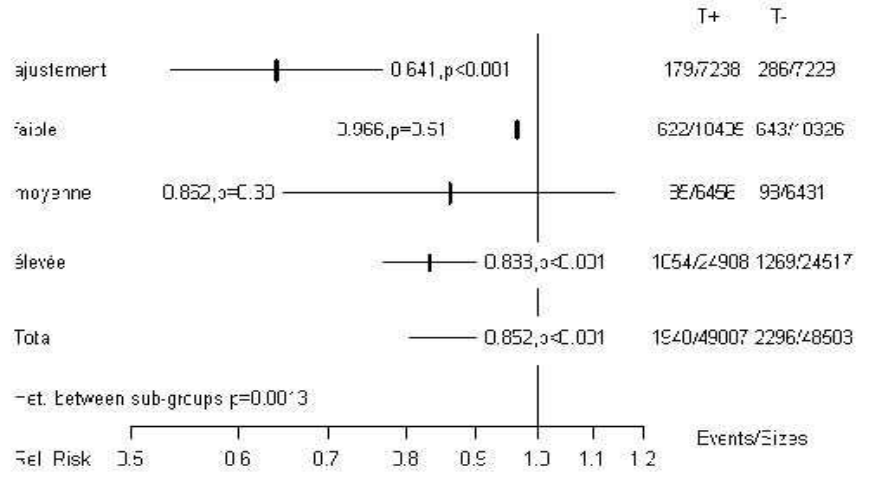


Figure 44A : mortalité cardiovasculaire et posologie

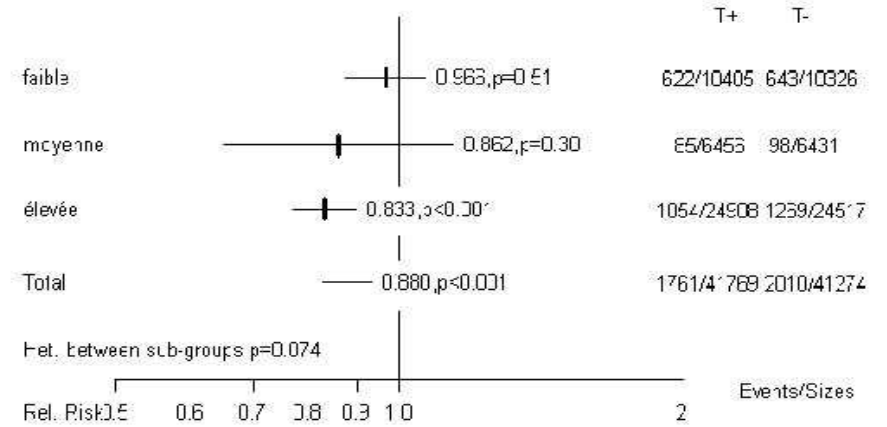


Figure 45A : mortalité cardiovasculaire et posologie sans le sous - groupe "ajustement

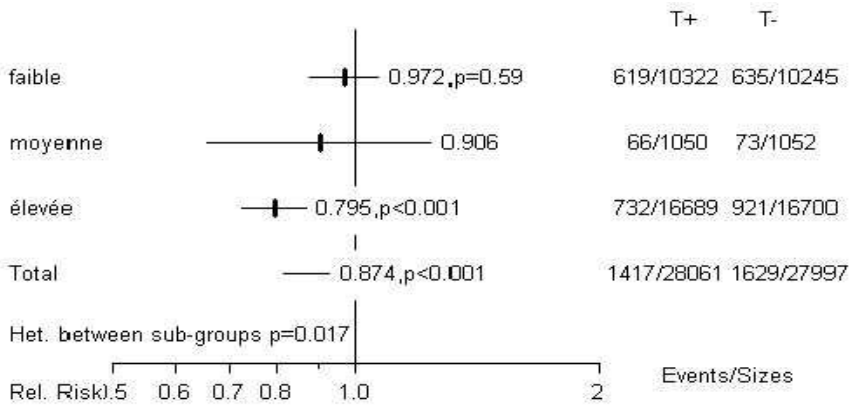


Figure 46A : mortalité cardiovasculaire et posologie sans le sous - groupe "ajustement" pour les essais de NdP supérieur à 3

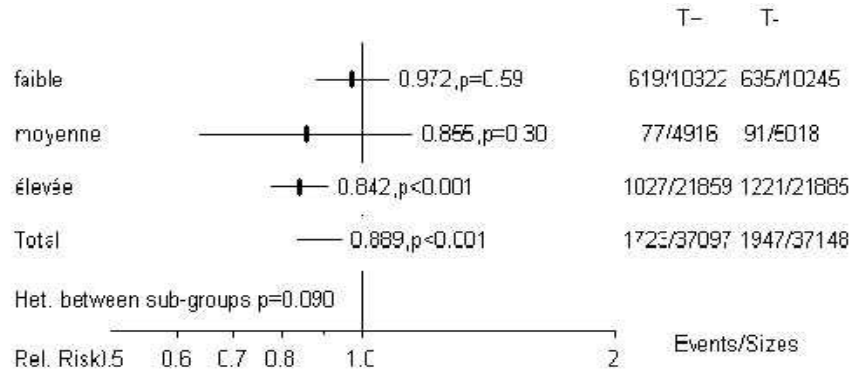


Figure 47A : mortalité cardiovasculaire et posologie sans le sous - groupe "ajustement" pour les essais d'effectif supérieur à 2000

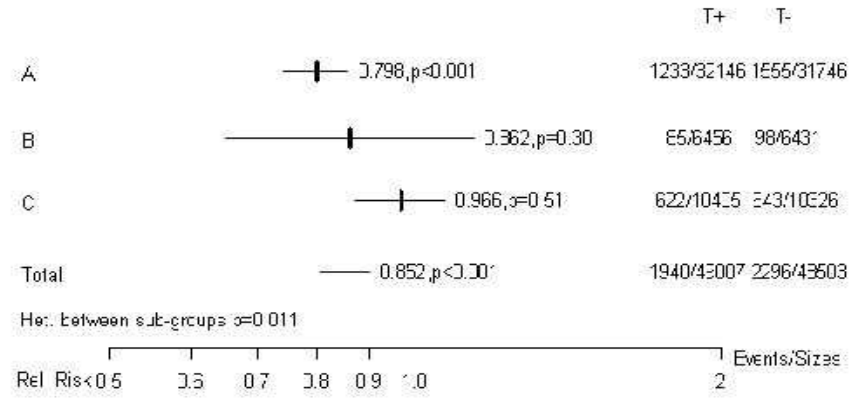


Figure 48A : mortalité cardiovasculaire et posologie A, B, C

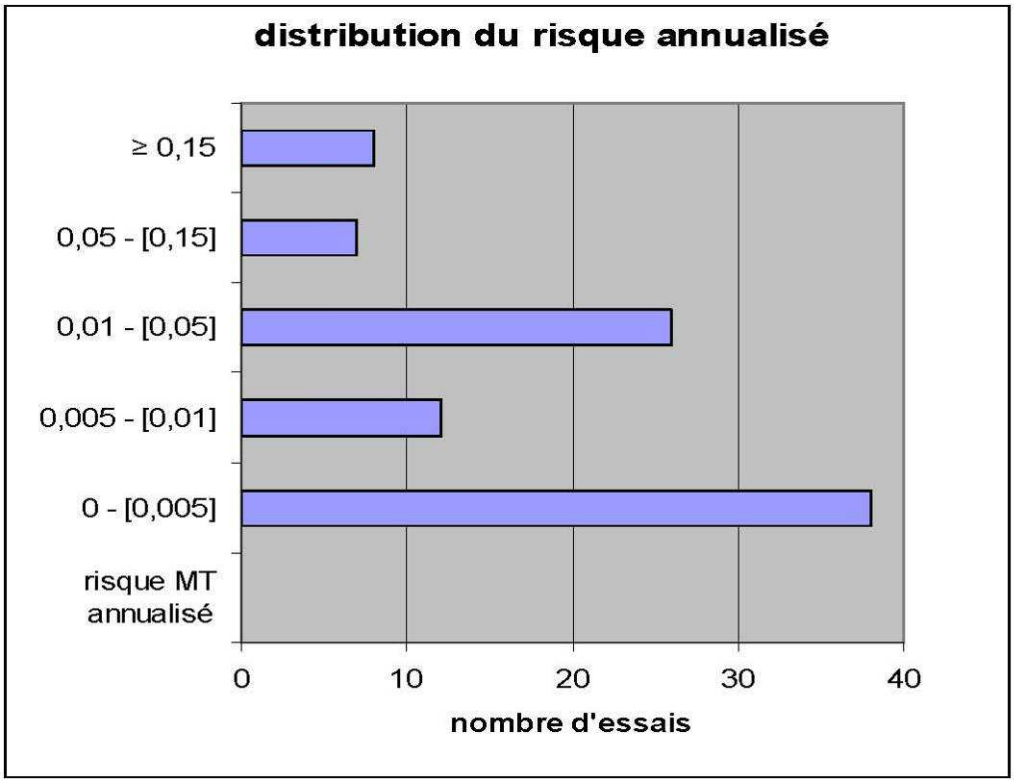


Figure 49A : distribution des risques Rc annualisés

Annexe 2

Tableau AI : les essais

												traité	contrôle
essai	**Réf.**	**statine**	**dose (mg)**	**rang dose**	**contrôle**	**situation**	**durée (a)**	**année**	**NDP**	**décès**	**effectif**	**décès**	**effectif**
4S	1	simvastatine	20 - 40	ajust	placebo	PS - cor	5,4	1994	4	182	2221	256	2223
A to Z	2	simvastatine	80	élevée	placebo	IDM	0,33	2004	4	44	2265	48	2231
ACAPS	3,4,5	lovastatine	20 - 40	ajust	placebo	PP - HR	2,8	1994	2	1	460	8	459
AFCAPS/TexCAPS	4,5	lovastatine	20 - 40	ajust	placebo	PP - HR	5,2	1998	4	80	3304	77	3301
ALERT	6	fluvastatine	40	faible	placebo	greffe rein	5,1	2003	4	143	1050	138	1052
ALLHAT	7	pravastatine	40	faible	ouvert	PP - HR	4,8	2002	3	631	5170	641	5185
Aronow	8	simvastatine	40	moy	placebo	PS - AOMI	1	2003	2	3	34	6	35
ASCOT/LLA	9	atorvastatine	10	moy	placebo	PP - HTA	3,3	2003	4	185	5168	212	5137
ASPEN	10	atorvastatine	10	moy	placebo	PP - diab	4	2006	4	70	1211	68	1199
AVERT	11	atorvastatine	80	élevée	angioplastie	PS - cor	1,5	1999	1	1	164	1	177
Bach	78	simvastatine	20 - 40	ajust	placebo	PP - diab	0,23	1991	1	0	9	0	8
Bak	73	pravastatine	20	faible	placebo	PP - BR	0,5	1998	2	0	106	0	109
BCAPS	12	fluvastatine	40	faible	placebo	PP - BR	3	2001	2	6	395	6	398
Beigel	75	pravastatine	20 - 40	ajust	placebo	PP - HR	0,50	1993	2	0	38	0	39
Betteridge	65	pravastatine	40	faible	placebo	PP - HR	0,23	1992	2	0	43	0	43
CAIUS	13	pravastatine	40	faible	placebo	PP - HR	3	1996	2	0	151	1	154
Capruso	80	simvastatine	10	faible	placebo	PPS	0,15	1992	1	0	72	0	36
CARATS	62	simvastatine	40	moy	placebo	PS - cor	0,50	2000	2	0	34	0	38
CARDS	14	atorvastatine	10	moy	placebo	PP - diab	3,9	2004	4	61	1429	82	1412
CARE	15	pravastatine	40	faible	placebo	PS - IM	5	1996	4	180	2081	196	2078
CCAIT	16	lovastatine	20 - 80	ajust	placebo	PS - cor	2	1994	2	2	165	2	166
CIS	17	simvastatine	40	moy	placebo	PS - cor	2,3	1997	2	1	129	4	125
CLAPT	18	lovastatine	20 - 80	ajust	ouvert	PS - cor	2	1999	1	0	112	2	114
Colivicchi	19	atorvastatine	80	élevée	ouvert	IDM	0,5	2002	1	0	35	1	35
CORONA	20	rosuvastatine	10	faible	placebo	PS - HR	2,7	2007	4	728	2514	759	2497
CRISP	21	lovastatine	20 - 40	faible	placebo	PP - BR	1	1994	2	0	289	0	142
Den Hartog	72	pravastatine	40	faible	placebo	IDM	0,25	2001	2	2	50	2	49
ESTABLISH	22	atorvastatine	20	élevée	ouvert	IDM	0,5	2004	1	3	40	4	41

												traité	contrôle
essai	**Réf.**	**statine**	**dose (mg)**	**rang dose**	**contrôle**	**situation**	**durée (a)**	**année**	**NDP**	**décès**	**effectif**	**décès**	**effectif**
EXCEL	23	lovastatine	20 - 80	moy	placebo	PP - BR	0,9	1991	2	31	6579	3	1663
FAME	60	fluvastatine	80	moy	placebo	PP - âge	0,28	2003	3	1	607	1	622
FAST	24	pravastatine	10	faible	ouvert	PP - HR	2	2004	1	5	83	9	81
Ferrari	90	pravastatine	20 - 40	ajust	placebo	PP - HR	0,50	1993	1	0	24	0	26
FLARE	25	fluvastatine	80	moy	placebo	PS - cor	0,5	1999	2	3	409	7	425
FLORIDA	26	fluvastatine	80	moy	placebo	IDM	0,5	2002	2	3	265	6	275
GISSI - HF	27	rosuvastatine	10	moy	placebo	PS - IC	3,9	2008	4	657	2314	644	2317
GISSI - P	61	pravastatine	20	faible	ouvert	PS - cor	2	2000	3	72	2138	88	2133
Granero	66	fluvastatine	40	faible	placebo	PP - BR	0,15	1997	1	0	20	0	20
GREACE	28	atorvastatine	20 - 80	ajust	ouvert	PS - cor	3	2002	3	23	800	40	800
Guillen	86	pravastatine	10 - 20	ajust	placebo	PPS	0,50	1995	1	0	76	0	74
Heinonen	76	atorvastatine	10	moy	placebo	PP - BR	0,50	1996	2	0	20	0	19
HPS	29	simvastatine	40	moy	placebo	PP - HR	5	2002	3	1328	10269	1507	10267
Hunninghake	82	pravastatine	40	faible	placebo	PPS	0,15	1990	1	0	138	0	46
Hunninghake	83	pravastatine	10	faible	placebo	PPS	0,23	1990	1	0	180	0	88
Jacobson	67	pravastatine	20	faible	placebo	PP - BR	0,23	1995	2	1	182	0	63
Jones	89	pravastatine	5 - 40	faible	placebo	PPS	0,15	1991	2	0	83	0	42
JUPITER	30	rosuvastatine	20	moy	placebo	PP - BR	1,9	2008	4	198	8901	247	8901
KAPS	31	pravastatine	40	faible	placebo	PP - HR	3	1995	2	3	224	4	223
Kesteloot	79	pravastatine	20	faible	placebo	IDM	0,25	1997	1	1	36	0	33
Krempf	64	pravastatine	10 - 20	ajust	placebo	PP - diab	0,31 €	1997	1	0	43	2	43
LAMIL	79	pravastatine	10 - 20	ajust	placebo	IDM	0,25	1997	2	1	36	0	33
L - CAD	33	pravastatine	20 - 40	ajust	ouvert	IDM	0,5	2000	1	1	70	1	56
LCAS	34	fluvastatine	40	faible	placebo	PS - cor	2,5	1997	2	3	214	5	215
LIPID	35	pravastatine	40	faible	placebo	PS - cor	6,1	1998	4	498	4512	633	4502
LIPS	36	fluvastatine	80	moy	placebo	PS - cor	3,9	2002	2	36	844	49	833
Lye	91	fluvastatine	40	faible	placebo	PPS	0,25	1998	1	0	33	0	36
MAAS	37	simvastatine	20	moy	placebo	PS - cor	4	1994	2	4	193	11	188
MARS	38	lovastatine	80	élevée	placebo	PS - cor	2	1993	2	1	123	0	124
MEGA	39	pravastatine	10 - 20	ajust	ouvert	PP - HR	5,3	2006	3	55	3866	79	3966
Megnien	63	pravastatine	40	faible	placebo	PP - BR	0,25	1996	2	0	15	0	16
METEOR	40	rosuvastatine	40	élevée	placebo	PP - BR	2	2007	2	1	702	0	282
Meyers	77	pravastatine	20	faible	placebo	PPS	0,23	1995	2	0	172	0	58

												traité	contrôle
essai	**Réf.**	**statine**	**dose (mg)**	**rang dose**	**contrôle**	**situation**	**durée (a)**	**année**	**NDP**	**décès**	**effectif**	**décès**	**effectif**
MIRACL	41	atorvastatine	80	élevée	placebo	IDM	0,33	2001	4	64	1538	68	1548
Mohler III	42	atorvastatine	10 ou 80	moy	placebo	PS - AOMI	0,50	2003	2	5	240	1	114
Mondillo	43	simvastatine	40	moy	placebo	PS - AOMI	0,50	2003	2	0	43	0	43
Morgan	84	simvastatine	10 - 40	ajust	placebo	PP - HR	0,33	1990	1	0	24	0	25
NPS	85	pravastatine	20 - 40	ajust	placebo	PPS	0,50	1993	2	0	79	0	75
OACIS - LIPID	59	pravastatine	10	faible	ouvert	IDM	0,75	2008	3	3	176	2	177
PACT	44	pravastatine	20 - 40	ajust	placebo	IDM	0,08	2004	4	27	1710	39	1698
PAIS	72	pravastatine	40	faible	placebo	IDM	0,25	2001	2	2	50	2	49
Patti ARMYDA - 3	46	atorvastatine	40	élevée	placebo	CABG	0,08	2006	2	35	101	56	99
PLAC 1	47	pravastatine	40	faible	placebo	PS - HR	3	1995	2	4	206	10	202
PLAC 2	47	pravastatine	20 - 40	ajust	placebo	PS - HR	3	1994	2	3	75	5	76
PMSG	48	pravastatine	20	faible	placebo	PP - HR	0,5	1993	2	0	530	1	532
PREDICT	70	pravastatine	40	faible	placebo	PS - cor	0,5	1997	2	4	347	1	348
PROSPER	49	pravastatine	40	faible	placebo	PP - HR	3,2	2002	4	298	2891	306	2913
PTT	50	pravastatine	40	faible	ouvert	IDM	0,5	2002	1	1	40	3	37
RECIFE	51	pravastatine	40	faible	placebo	IDM	0,12	1999	2	0	30	0	30
REGRESS	52	pravastatine	40	faible	placebo	PS - cor	2	1995	2	5	450	8	435
Resta	88	simvastatine	10	faible	placebo	PP - BR	0,15	1993	1	0	8	0	4
Riegger	53	fluvastatine	40 - 80	ajust	placebo	PS - cor	1	1999	2	2	187	4	178
Sahni	54	lovastatine	20 - 80	ajust	ouvert	PS - cor	2	1991	1	3	79	4	78
Saito	81	pravastatine	10 - 20	faible	placebo	PP - BR	0,15	1988	1	0	85	0	23
Santinga	68	pravastatine	20	ajust	placebo	PP - HR	2	1994	2	0	93	0	48
SCAT	58	simvastatine	28,5	moy	placebo	PS - cor	4	2000	2	13	230	6	230
SHIPS	71	pravastatine	20	faible	placebo	PS - cor	0,25	1996	2	0	102	0	105
SPARCL	55	atorvastatine	80	élevée	placebo	PS - AVC	4,9	2006	4	216	2365	211	2366
Thomas	74	simvastatine	10 - 40	ajust	placebo	PP - BR	0,46	1993	2	0	15	0	15
Tuomilehto	69	simvastatine	2,5 - 40	moy	placebo	PP - BR	0,15	1994	2	0	138	0	28
Visseren	87	fluvastatine	40	faible	placebo	PPS	0,23	2001	1	0	42	1	45
Weintraub	56	lovastatine	40	faible	placebo	PS - cor	0,5	1994	2	3	203	1	201
WOSCOP	57	pravastatine	40	faible	placebo	PP - HR	4,9	1995	4	106	3302	135	3293

Références bibliographiques

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Argumentaire. Saint Denis: AFSSAPS; 2005.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. Saint Denis la Plaine: ANAES; 2004.

Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. Lancet Neurol 2009;8(5):453-63.

Amouyel P, Institut Pasteur de Lille, Université Louis Pasteur de Strasbourg, Inserm de Toulouse. Maladies cardiovasculaires : présentation des tous premiers résultats de l'étude Mona Lisa. Dossier de presse. Lille: Institut Pasteur; 2008.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. Circulation 2007;116(7):e148-e304.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366(9493):1267-78.

Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, *et al.* Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. BMJ 2009;338:b92.

Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, *et al.* The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.

Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Mieux utiliser les traitements anti-cholestérol : L'Assurance Maladie renforce son action pour favoriser le respect des recommandations sanitaires 2008. <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Statines_vdef.pdf> .

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Evaluation des pratiques : enquête nationale inter-régimes Pratiques d'instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002. Paris: CNAMTS; 2003.

Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). Am J Cardiol 2006;97(4):477-9.

Cannon CP, Braunwald E, Mccabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350(15):1495-504.

Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):438-45.

Chan PS, Nallamothu BK, Gurm HS, Hayward RA, Vijan S. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. Circulation 2007;115(18):2398-409.

Chong PH, Chong PH, Chong PH, Varner D, Chong PH. Cost-efficacy analysis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors based on results of the STELLAR trial: Clinical implications for therapeutic selection. Pharmacotherapy 2005;25(2):270-8.

Costa-Scharplatz M, Ramanathan K, Frial T, Beamer B, Gandhi S. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin from a Canadian health system perspective. Clin Ther 2008;30(7):1345-57.

De Laet C, Neyt M, Van Brabandt H, Ramaekers D. Rapid Assessment: Prévention cardiovasculaire primaire dans la pratique du médecin généraliste en Belgique. KCE reports 52

B. Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2007.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA*, et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008;29:2388-442.

Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris: Economica; 1998.

European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28(1):88-136.

Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Cottel D, Haas B*, et al.* Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidemias in French adults, 1996-2007. Arch Cardiovasc Dis 2009.

Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J, Wagner A, Amouyel P, Arveiler D*, et al.* Subjects at high cardiovascular disease risk are insufficiently screened and treated - the MONA LISA study A86-A088. Archives of Cardiovascular Diseases 2009;102:A86.

Ferrières J, Gousse ET, Fabry C, Hermans MP, French C, I. Assessment of lipid-lowering treatment in France--the CEPHEUS study. Arch Cardiovasc Dis 2008;101(9):557-63.

Fletcher B, Berra K, Ades P, Braun LT, Burke LE, Durstine JL*, et al.* Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. Circulation 2005;112(20):3184-209.

Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies, on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by, representatives of nine societies and by invited experts), Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K*, et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007;28(19):2375-414.

Franco OH, Peeters A, Looman C.W.N., Bonneux L. Cost effectiveness of statins in coronary heart disease. Journal of epidemiology and community health 2005;59(11):927-33.

Gilbert JC, Safar M. Risque Vasculaire Cardiaque et cérébral 33 questions et 7 ordonnances. Paris: Masson; 2006.

Gissi-Hf I. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008.

Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U, BIP Study Group. Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial. J Am Coll Cardiol 2008;51(4):459-65.

Gumbs PD, Verschuren MW, Mantel-Teeuwisse AK, de Wit AG, de BA, Klungel OH. Economic evaluations of cholesterol-lowering drugs: a critical and systematic review. PharmacoEconomics 2007;25(3):187-99.

Haim M, Benderly M, Boyko V, Goldenberg I, Tanne D, Battler A*, et al.* Decrease in triglyceride level by bezafibrate is related to reduction of recurrent coronary events: a Bezafibrate Infarction Prevention substudy. Coron Artery Dis 2006;17(5):455-61.

Haim M, Benderly M, Tanne D, Matas Z, Boyko V, Fisman EZ*, et al.* C-reactive protein, bezafibrate, and recurrent coronary events in patients with chronic coronary heart disease. Am Heart J 2007;154(6):1095-101.

Haute Autorité de Santé. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.

Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Argumentaire. Saint Denis La Plaine: HAS; 2005.

Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.

Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.

Haute Autorité de Santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2

(Actualisation). Recommandations. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.

Haute Autorité de Santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Argumentaire. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.

Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL*, et al.* ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. J Am Coll Cardiol 2006;47(6):1239-312.

Hirsch M, O'Donnell JC, Jones P. Rosuvastatin is cost-effective in treating patients to low-density lipoprotein-cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin: analysis of the STELLAR trial. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation - official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology &amp 2005;12(1):18-28.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Evaluation of the effects of statins (with particular consideration of atorvastatin). Cologne: IQWIG; 2006.

Johannesson M. At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention? Eur Heart J 2001;22(11):919-25.

Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E*, et al.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol 2003;92(2):152-60.

Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH*, et al.* Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357(22):2248-61.

Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care 2006;29(7):1478-85.

Laforest L, Souchet T, Desamericq G, Ritleng C, Kieffer A, Van Ganse E. Évolution des niveaux moyens de LDL-cholestérol et des traitements hypolipidémiants chez des patients dyslipidémiques suivis en médecine générale entre 2002 et 2006 : les études REALITY. Rev Epidemiol Santé Pub 2007;55(1S):S6-7.

Lafuma A, Colin X, Solesse A. Cost-effectiveness of atorvastatin in the prevention of cardiovascular events in diabetic patients: a French adaptation of CARDS. Arch Cardiovasc Dis 2008;101(5):327-32.

Larosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC*, et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352(14):1425-35.

Law M, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke : systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423.

Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS*, et al.* Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation 2005;12(1):29-36.

Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jonsson B. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. Eur Heart J 2007;28(12):1448-53.

Lindgren P, Jonsson B. From 4S to IDEAL: the health economics of the statin trials. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16(2):138-43.

Miller PSJ, Smith DG, Jones P. Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin (a US analysis of the STELLAR Trial). Am J Cardiol 2005;95(11):1314-9.

Nagata-Kobayashi S, Shimbo T, Fukui T, Matsui K, Fukui T. Cost-effectiveness of pravastatin for primary prevention of coronary artery disease in

Japan. International Journal of Cardiology (Int J Cardiol) 2005;104(2):213-23.

Nakamura H, MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular diseases among hypercholesterolemic Japanese with a low dose of pravastatin. Atheroscler Suppl 2007;8(2):13-7.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management in adults in primary care: pharmacological update. London: Royal College of Physicians; 2006.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. London: NHS; 2006.

Neyt M, De Laet C, Van BH, Franco O, Ramaekers D. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. Acta Cardiol 2009;64(1):1-10.

Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E*, et al.* Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. Circulation 2006;114(14):1455-61.

Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I*, et al.* High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294(19):2437-45.

Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Atorvastatin: a pharmacoeconomic review of its use in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. PharmacoEconomics 2007;25(12):1031-53.

Radermecker RP, Scheen AJ. L'étude clinique du mois. L'étude FIELD de protection cardio-vasculaire avec le fenofibrate chez le patient diabétique de type 2. Rev Med Liege 2005;60(12):957-61.

Raikou M, McGuire A, Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Charlton-Menys V*, et al.* Cost-effectiveness of primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes: Results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Diabetologia (Diabetologia) 2007;50(4):733-40.

Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, Sullivan SD, Johnson SJ, Liu LZ. An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. PharmacoEconomics 2008;26(4):329-39.

Rauch B, Schiele R, Schneider S, Gohlke H, Diller F, Gottwik M*, et al.* Highly purified omega-3 fatty acids for secondary prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction-aims and methods of the OMEGA-study. Cardiovasc Drugs Ther 2006;20(5):365-75.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ*, et al.* Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med 2008;359(21):2195-207.

Rudnichi A, Poutignat N, Obrecht O. Parcours de soins dans le diabète de type 2 non compliqué. Utilisation des données de consommation des soins pour analyser l'état des pratiques réelles par rapport aux recommandations. Le concours médical 2008;130(15):790-2.

Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K*, et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006;37(2):577-617.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of stable angina. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

Sécurité Sociale. Projet de loi de financement de la sécurité sociale - PLFSS – Annexe 7 – ONDAM et dépenses nationale de santé 2007.

<http://www.securite-sociale.fr/chiffres/lfss/lfss2007/ann7.pdf> .

Société Européenne d'Hypertension, Société Européenne de Cardiologie. Recommandations 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle 2007. <http://www.sfhta.org/pdf/ESH-Reco-2007.pdf> .

Straka RJ, Mamdani M, Kuntze CEE, Liu LZ, Damen J, Botteman MF*, et al.* Economic impacts attributable to the early clinical benefit of atorvastatin therapy: A US managed care perspective. Curr Med Res Opin 2007;23(7):1517-29.

Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y*, et al.* Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. Stroke 2008;39(7):2052-8.

Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R*, et al.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372(9645):1223-30.

Taylor DC, Pandya A, Thompson D, Chu P, Graff J, Shepherd J*, et al.* Cost-effectiveness of intensive atorvastatin therapy in secondary cardiovascular prevention in the United Kingdom, Spain, and Germany, based on the Treating to New Targets study. Eur J Health Econ 2008.

Tenkanen L, Manttari M, Kovanen PT, Virkkunen H, Manninen V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. Arch Intern Med 2006;166(7):743-8.

Tran YBL, Frial T, Tran YBL, Miller PSJ. Statin's cost-effectiveness: A Canadian analysis of commonly prescribed generic and brand name statins. Canadian Journal of Clinical Pharmacology (Can J Clin Pharmacol) 2007;14(2):e205-e214.

Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie d'Ile de France. La consommation des statines en Ile de France. Analyse comparative 2000 - 2003. Rapport de synthèse. Paris: URCAM Ile de France; 2004.

Verboom CN, Critical Analysis of GISSI-Prevenzione Trial. Highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids are effective as adjunct therapy for secondary prevention of myocardial infarction. Herz 2006;31 Suppl 3:49-59.

Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A*, et al.* A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. Health Technol Assess 2007;11(14):1-184.

Weingärtner O, Böhm M, Laufs U. Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolemia. Eur Heart J 2009;30(4):404-9.

Participants

L'équipe

Rédacteurs
Mme Emmanuelle Cohn-Zanchetta, Chef de projet HAS, Saint-Denis
Mme Stéphanie Leclerc, Chef de projet HAS, Saint-Denis
Mme Nathalie Préaubert-Hayes, Chef de projet HAS, Saint-Denis
Dr Annie Rudnichi, Chef de projet HAS, Saint-Denis

La méta-analyse a été réalisée par le Pr Jean-Pierre Boissel, PU-PH Lyon

Nous remercions le Dr Philippe Tarabbia, cardiologue (Bayonne), pour sa contribution à ce travail.

Documentation
Mme Sophie Despeyroux, Documentaliste HAS, Saint-Denis
Mlle Yasmine Lombry, Assistante Documentaliste HAS, Saint-Denis

Secrétariat
Mme Sabrina Missour, assistante du service Evaluation Economique et Santé Publique (SEESP) HAS, Saint-Denis

Sociétés savantes et associations professionnelles

- Alfediam
- Collège des economistes de la santé
- Collège national des cardiologues français
- Collège national des généralistes enseignants
- Conseil national professionnel de cardiologie
- Fédération nationale des associations régionales d'endocrinologie-diabétologie-métabolisme
- Nouvelle société française d'athérosclérose
- Société française d'angéiologie
- Société française de cardiologie
- Société française de documentation et de recherche en médecine générale
- Société française d'endocrinologie
- Société française de médecine vasculaire
- Société française de nutrition
- Société française de neurovasculaire
- Société française de pharmacologie
- Société française de santé publique

Groupe de travail

Pr Pierre Amarenco, Neurovasculaire, Paris
Dr Anne-Marie Baque-Gensac, Médecine générale, Amélie les Bains
Mme Julia Bonastre, Economie de la santé, Villejuif
Dr Vanina Bongard, Santé publique, Toulouse
Dr Eric Bruckert, Endocrinologie / lipidologie, Paris
Pr Gilles Chatellier, Santé publique, Paris
Dr Michel Farnier, Endocrinologie / lipidologie, Dijon
Dr Antoine Lafuma, Economie de la santé, Bourg-la-Reine
M. Jean-Pierre Marissal, Economie de la santé, Lille
Dr Jean-Louis Megnien, Thérapeutique, Paris
Dr Atul Pathak, Pharmacologie/ cardiologie, Toulouse
Dr Jean-Pierre Pignon, Médecine et Biostatistique, Villejuif
Dr Claude Rosenzweig†, Médecine générale, Gévézé
Dr Pierre Sabouret, Cardiologie, Paris
Pr Jean-François Thébaut, Cardiologie, Sarcelles

Groupe de lecture

Dr Allenet Benoit, Pharmaco-économie, Grenoble
Dr Armangau-Turck Marie-Françoise, Médecine Générale, Rouen
Dr Beaujard Jérôme Médecine générale, La fare les oliviers
M Benard Stève, Economie, Lyon
Dr Bismuth Serge, Médecine générale, Toulouse
Pr Blacher Jacques, Cardiologie, Paris
Pr Bonnet Fabrice, Endocrinologie / Lipidologie, Rennes
Dr Bouhana Serge, Médecine générale, Aigueblanche
Pr Chamontin Bernard, Pharmacologie, Toulouse
Dr Dallongeville Jean, Santé publique, Lille
Pr Ferrieres Jean, Epidémiologie / cardiologie, Toulouse
Pr Fredenrich Alexandre, Diabétologie / endocrinologie, Nice
Dr Grall Jean-Christian, Médecine générale, Battenheim
Dr Journet Laurent, Médecine générale, Saint-Vérand
Dr Julien Jacques, Pharmacologie, Paris
Pr Krempf Michel, Endocrinologie, Nantes
Dr Lequeux Yves, Médecine générale, Saint Père en Retz
M Levy Pierre, Économie, Paris
Pr Montastruc Jean-Louis, Pharmacologie, Toulouse
Pr Moulin Philippe, Cardiologie / endocrinologie, Bron
Pr Neau Jean-Philippe, Neurologie, Poitiers
Dr Nony Patrice, Cardiologie, Lyon
Pr Paillard François, Cardiologie, Rennes
Pr Safar Michel, Médecine interne, Paris
Dr Santana Pascale, Médecine générale, Paris
Pr Schlienger Jean-Louis, Endocrinologie, Strasbourg
Pr Schmidt Jeannot, Médecine interne, Thérapeutique, Clermont-Ferrand
Dr Spieler Jean-François, Economie, Paris
Pr Thomas Daniel, Cardiologie, Paris
Pr Touze Emmanuel, Neurologie vasculaire, Paris
Dr Vedrenne Christian, Médecine générale, Maury
Pr Woimant France, Neurologie, Paris
Dr Wong Olivier, Médecine Générale, Paris